

Aus der Kinderklinik der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Die Therapie des Grand Mal im Kindesalter
Eine retrospektive Studie an 257 Patienten der
Universitäts-Kinderklinik Mainz

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Karl Schreiner
aus Rockenhausen

Mainz 1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Kinderklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Therapie des Grand Mal im Kindesalter
Eine retrospektive Studie an 257 Patienten der
Universitäts-Kinderklinik Mainz

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Karl Schreiner
aus Rockenhausen

Mainz 1974



Fachbereichsdekan: Professor Dr. Straub
Referent: Professor Dr. Neidhardt
Korreferent: Professor Dr. Köttgen

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

2. Eigene Untersuchungen

- 2.1 Allgemeine Methodik
- 2.2 Spezielle Methodik des statistischen Erhebungsbogens
- 2.3 Methodische Probleme der antikonvulsiven Therapie

3. Ergebnisse

- 3.1 Geschlechts- und Altersverteilung, stat. Behandlung, Beobachtungsdauer
- 3.2 Ätiologische Faktoren
- 3.3 Patientenzahl am Ende der Beobachtung
- 3.4 Aufgliederung des Anfallstyps zu Beginn und am Ende der Beobachtung
- 3.5 Anfallshäufigkeit
- 3.6 Elektrencephalogramm - Befunde
- 3.7 Zusammenhänge zwischen EEG - Befund und Klinik
- 3.8 Therapieergebnisse
 - 3.8.1 Verwendete Medikamente
 - 3.8.2 Therapieerfolg
 - 3.8.3 Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und klinischen Daten
 - 3.8.4 Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und Elektrencephalogramm
 - 3.8.5 Dosierung der verwendeten Medikamente
 - 3.8.6 Nebenwirkungen der antikonvulsiven Therapie
 - 3.8.7 Verträglichkeit der Antikonvulsiva
 - 3.8.8 Vergleich der mit Comital, Mylepsin und Tegretal behandelten Patienten
 - 3.8.8.1 Therapieerfolg
 - 3.8.8.2 Alter
 - 3.8.8.3 Beobachtungs- bzw. Therapiedauer
 - 3.8.8.4 Anfallshäufigkeit
 - 3.8.8.5 Elektrencephalogramm
 - 3.8.8.6 Nebenwirkungen

4. Diskussion

- 4.1 Krankengut
- 4.2 Ätiologie
- 4.3 Therapie und Therapieerfolg

- 4.3.1 Therapieerfolg bei dem Gesamtkollektiv
- 4.3.2 Wirkungsvergleich mit Comital, Mylepsin
und Tegretal
- 4.3.3 Übrige Therapieformen

- 4.4 EEG-Befunde
- 4.5 Elektrencephalogramm und klinischer Therapie-
erfolg

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

- Abb. 1 Circulus vitiosus bei progredienter, unbehandelter Epilepsie
- Abb. 2 Indikationsbereiche der gebräuchlichen Gruppen von Antikonvulsiva
- Abb. 3 Altersgliederung
- Abb. 4 Anfallshäufigkeit bei 257 Kindern zu Beginn und am Ende der Beobachtungszeiträume
- Abb. 5 Therapieerfolg
-
- Tab. 1 Gebräuchliche Antikonvulsiva und ihre Nebenwirkungen
- Tab. 2 Aufteilung der stationären Aufenthalte auf das Gesamtkollektiv von 257 Kindern
- Tab. 3 Ätiologische Faktoren
- Tab. 4 EEG-Befunde bei Beginn und am Ende der Beobachtung
- Tab. 5 Übersicht über die verwendeten Medikamente und die Verwendungshäufigkeit
- Tab. 6 Die verwendeten Medikamentenkombinationen und ihre Verwendungshäufigkeit
- Tab. 7a Therapieerfolg
- Tab. 7b Therapieerfolg
- Tab. 8 Dosierung der verwendeten Antikonvulsiva (es handelt sich um Durchschnittswerte)
- Tab. 9 Aufteilung der Nebenwirkungen auf die verschiedenen Antikonvulsiva
- Tab. 10 Nebenwirkungen der verwendeten Antikonvulsiva
- Tab. 11 Verträglichkeit der in unserer Untersuchung am häufigsten verwendeten Antikonvulsiva
- Tab. 12 Art und Häufigkeit der Therapieeinsätze von Comital, Mylepsin und Tegretal
- Tab. 13 Vergleich des Therapieerfolgs von Comital, Mylepsin und Tegretal bei 100 Patienten
- Tab. 14 Therapieerfolg

1. EINLEITUNG

Cerebrale Anfälle sind im Kindesalter ein außerordentlich häufiges Ereignis: bei 4 von 100 Kindern treten zu irgendeinem Zeitpunkt Krämpfe auf (DOOSE und Mitarb. (13), DOOSE (14), DOOSE und VÖLZKE (18)). Mit einem hohen Prozentsatz von 3 - 8 % sind die Patienten mit derartigen Anfällen auch am jährlichen Gesamtkranken-gut einer Kinderklinik beteiligt.

Die Diagnose "cerebrale Anfälle" ist nicht identisch mit der Diagnose "Epilepsie"; nur jedes 8. an Anfällen leidende Kind ist auch ein Epileptiker (DOOSE und VÖLZKE (18)). Aus dieser Diskrepanz geht die Bedeutung einer klaren Differentialdiagnose zwischen Epilepsie und den sogenannten Gelegenheitskrämpfen hervor, worunter alle jene Anfälle zu verstehen sind, "die im Verlaufe von akuten cerebralen, Stoffwechsel- und anderen Erkrankungen des Kindes auftreten" (DOOSE (8)). Im Grund ist ein cerebraler Krampfanfall nichts anderes als eine von wenigen uniformen Reaktionsweisen des Gehirns auf unterschiedliche endogene und exogene Störungen (JANZ (40)).

In 2/3 aller Fälle beginnt die "heilige Krankheit" im Kindes- bzw. Jugendalter (WIEDEMANN (75)). Bedingt durch die Unreife des kindlichen Gehirns und die vielfältigen Möglichkeiten frühkindlicher Hirnschädigungen zeigt die Epilepsie gerade im Kindesalter im Phänotypus eine erhebliche Polymorphie. So dauerte es z.B. sehr lange, bis die von FRIEDMANN (25) im Jahre 1906 erstmals beschriebene "Pyknolepsie" - man verstand darunter "eine nicht-epileptische, gutartige Anfallserkrankung bei

Kindern, die mit gehäuften Absencen einhergehe" (JANZ (40)) - in den Formenkreis der epileptischen Erkrankungen aufgenommen wurde: im Jahre 1939 machte JUNG (42) die Entdeckung, daß pyknoleptische Anfälle und epileptische Absencen, die schon klinisch nie eindeutig zu unterscheiden waren, auch elektrencephalographisch vollkommen identisch sind.

Durch die Entdeckung der elektrischen Hirnpotentiale kamen neue Gesichtspunkte in die Differentialdiagnose der cerebralen Anfallsleiden. Das aus dieser Entdeckung entwickelte Elektrencephalogramm und die übrigen modernen diagnostischen Verfahren wie Pneumencephalographie und Angiographie lassen die frühere Unterteilung der epileptischen Erkrankungen in "symptomatische" und "genuine" Formen als veraltet erscheinen. Die vielfältigen und verwirrenden Manifestationsformen der kindlichen Epilepsie mit ihren altersspezifischen Anfallsarten lassen sich in gut untergliederte Krankheitsgruppen einteilen: hierbei spielen heute viel weniger als früher ätiologische Gesichtspunkte eine Rolle als vielmehr die klinische und elektrencephalographische Symptomatologie.

Folgende Klassifizierung (nach DOOSE (14)) hat heute Allgemeingültigkeit erlangt:

1. Centrecephale Anfälle

a) Petit Mal

akinetische und "myoklonische" Anfälle
Absencen

b) Grand Mal

tonische Anfälle, tonisch-klonische Anfälle

2. Fokale Anfälle

motorische, sensible, sensorische Herdanfälle, Adversiv-Krämpfe, psychomotorische Anfälle

3. Generalisierte Anfälle fokaler Genese

a) kleine Anfälle (nicht Petit Mal)

Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe, Sturzanfälle

b) große Anfälle

tonische Anfälle, tonisch-klonische Anfälle

Obwohl keineswegs eine strenge Zuordnung bestimmter EEG-Potentiale zu bestimmten Anfallstypen möglich ist, hat das EEG bei der Klassifizierung der verschiedenen Anfallstypen entscheidende differentialdiagnostische Bedeutung: so wird als Charakteristikum im EEG-Befund des zentrencephalen Grand mal die zentrencephale Krampfaktivität angesehen, d.h. bilateral synchron schießen Krampfpotentiale charakteristischer Form auf, sogenannte spike wave.

Ähnlich wie die Diagnose und Differentialdiagnose wird auch die Therapie der epileptischen Anfallsformen durch die Encephalographie geprägt: man ist heute damit in der Lage, die bioelektrischen Aktivitäten des Zentralnervensystems festzuhalten und durch Langzeitkontrollen die Entwicklung des Gehirns, seiner pathologischen Strukturen und Funktionsänderung über größere Zeiträume, vor allem über die verschiedenen Phasen der Reifung hinweg, zu beobachten. Gerade diese Langzeitkontrollen werden immer mehr zur Notwendigkeit der Epilepsitherapie, um eine über einen langen Zeitraum hinweg bestehende - im klinischen Bild eventuell nicht oder noch nicht faßbare - Anfallsbereitschaft erkennen zu können (RETT und Mitarb. (65), DUMERMUTH (21),

GÄNSHIRT (27), CHRISTIAN (6), NISSEN (61)).

Allgemeine Gesichtspunkte zur Therapie der Epilepsie

Vor Einführung der antikonvulsiven Therapie galt die Epilepsie als praktisch unheilbar und war im Endstadium oft mit einem Anstaltsdasein verbunden. Der "heiligen Krankheit" haftete etwas schicksalhaft Dämonisches an, was sie zu einer der am meisten gefürchteten chronischen Erkrankungen machte.

Die Grundlage der modernen medikamentösen Therapie basiert auf der Erkenntnis der entscheidenden Zusammenhänge von Anfall und Hirnschädigung, die für den schicksalhaft progredienten Verlauf der unbehandelten Epilepsie verantwortlich sind. Viel leichter noch beim Kind als beim Erwachsenen kommt es im Anfall zu hypoxämischen Hirnschäden, die irreparabel sind und das weitere Auftreten von Anfällen bedingen:

Abb. 1 Circulus vitiosus bei progredienter, unbehandelter Epilepsie (nach DOOSE (15))



Dieser *circulus vitiosus* wird dem Epileptiker zum Verhängnis: ohne Therapie gipfelt der Verlauf in den für das Endstadium charakteristischen Symptomen. Hochgradige Demenz und typisch epileptische Wesensveränderung machen den Patienten schul-, arbeits- und berufsunfähig.

Der Beginn der medikamentösen Epilepsiebehandlung geht in die Mitte des vergangenen Jahrhunderts zurück: im Jahre 1863 wird *B r o m* in die Therapie eingeführt. Seit 1912 wurde es durch *P h e n o b a r b i - t a l* vielfach verdrängt, das durch HAUPTMANN (32) Eingang in die Liste der Antiepileptika fand. Die weitere Entwicklung war von dem Streben geprägt, Mittel zu finden, die weniger mit Nebenwirkungen behaftet waren. So führten im Jahre 1938 MERRITT und PUTNAM (58) die *H y d a n t o i n e* ein: bei annähernd identischer anfallshemmender Valenz zeigt sich eine wesentlich geringere Quote an störenden Nebenwirkungen. Die unter einer Brom- bzw. Phenobarbitalbehandlung auftretenden Nebenwirkungen waren oft so gravierend und beeinträchtigend, daß eine Weiterbehandlung nicht mehr zu verantworten war.

Nebenwirkungen der einzelnen Antiepileptika siehe Tab. 1. Bis zu diesem Zeitpunkt beschränkte sich die medikamentöse Therapie der Epilepsie auf Mittel, die hauptsächlich bei großen Anfällen wirksam sind. Mit den *O x a z o l i d i n e n* (eingeführt im Jahre 1945 durch LENNOX (49)) wurden erstmals Medikamente in die Gruppe der Antiepileptika aufgenommen, die auch Epilepsieformen vom Petit mal-Charakter beeinflussen.

Tab. 1 Gebräuchliche Antikonvulsiva und ihre Nebenwirkungen (nach DOOSE (14))

MEDIKAMENT	NEBENWIRKUNGEN
<u>BARBITURATE</u> UND IHRE ABKÖMMLINGE	
PHENYLÄTHYLBARBITURSÄURE	SCHLÄFRIGKEIT, ATAXIE, EXANTHEM
LUMINAL R	
PHENAEMAL R	
1 CYCLOHEXYL 2 METHYLAMINO PROPAN PHENYLÄTHYLBARBITURAT	APPETITLOSIGKEIT HYPERIRRITABILITÄT SONST WIE PHENYLÄTHYLBARBITURSÄURE
MALIASIN R	
PHENYLÄTHYLHEXAHYDOPYRIMIDINDION MYLEPSINUM R	ATAXIE, MÜDIGKEIT, EXANTHEM, NAUSEA, ERBRECHEN SCHWINDEL, DIPLOPIE, KOPFWEH, IRRITABILITÄT
<u>HYDANTONE</u>	
DIPHENYLHYDANTOIN UND SEINE SALZE	SCHLÄFRIGKEIT, ATAXIE, NYSTAGMUS, TREMOR, EXANTHEM, FIEBER, DIPLOPIE, ZAHNFLEISCHHYPERTROPHIE, MAGENSCHMERZEN, HIRSUTISMUS, LEUCOPENIE, PANMYELOPATHIE, LEBERSCHÄDEN
EPANUTIN R	
PHENHYDAN R	
ZENTROPIL R	
METHYLPHENYLÄTHYLHYDANTOIN	WIE DIPHENYLHYDANTOIN ABER TOXISCHER CAVE MARKSCHÄDEN
MESANTON R	
EPILANEX R	
<u>SUCCINIMIDE</u>	
AETHYLMETHYL SUCCINIMID	ÜBELKEIT ERBRECHEN SELTEN ALLERGIE UND ISLUTEBILVERÄNDERUNGEN
PETNOAN R	
PYKNOLEPSINUM R	
SUXINUTIN R	
<u>OXAZOLIDINE</u>	
AETHYLDIMETHYLOXAZOLIDINDION	MAGENBESCHWERDEN SCHLÄFRIGKEIT EXANTHEM SIEHE TRIDIONE, ABER WENIGER TOXISCH
PETIDIOL R	
DIMETHYLÄTHYLOXAZOLIDINDION	SIEHE TRIDIONE ABER WENIGER TOXISCH
PARADIONE R	
TRIMETHYLOXAZOLIDINDION	EXANTHEM LEUCOPENIE BIS PANMYELOPATHIE ATAXIE, NIEREN - LEBERSCHÄDEN PHOTOPHOBIE
TRIDIONE R	
N-(4-SULFAMYLPHENYL)-BUTAN - SULTAM	(1-4) VERMEHRTE ATMUNG MIT SENKUNG DER ALKAURESERVE, PARÄSTHESIEN, MÜDIGKEIT
OSPOLOT R	
5-CARBAMOYL - 5H - DIBENZOAZEPIN	ÜBELKEIT, ATAXIE, SCHWINDEL, ALLERGIE
TEGRETAL R	
13 - DIMHYDRO - 7 - NITRO - 5-PHENYL - 2H - 14 - BENZOAZEPIN - 2 - ON	VERMEHRTE SPEICHELSEKRETION ; DARMLÄHMUNG SCHLÄFRIGKEIT
MOGADAN R	

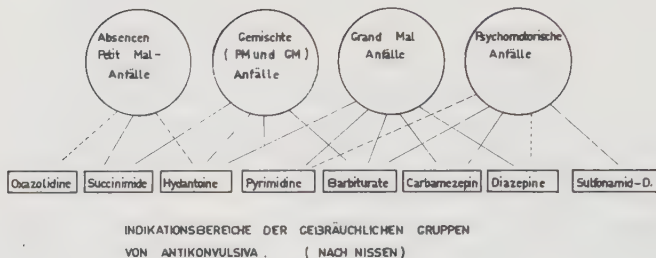
Seit dieser Zeit wurde die Reihe der Antikonvulsiva ständig erweitert, zum Teil durch Abkömmlinge von Barbituraten und Hydantoinen, zum Teil auch durch chemisch vollkommen andere Substanzen.

In der modernen medikamentösen Epilepsiebehandlung verfügt man über ca. 70 verschiedene Präparate. Folgende Gruppen von Antikonvulsiva - differenziert nach strukturell-chemischen Gesichtspunkten - sind heute gebräuchlich (siehe auch Tab. 1):

1. Barbiturate und ihre Abkömmlinge
2. Hydantoine
3. Succinimide
4. Oxazolidine
5. Sultiam (Ospolot [®])
6. Carbamazepin (Tegretal [®])
7. Benzodiazepinderivate
8. Cortison bzw. ACTH

Ein für alle Anfallstypen generell wirksames Antiepileptikum - im Sinne eines Breitbandepileptikums - wurde bisher noch nicht gefunden und "kann auf Grund der jetzigen Vorstellungen von der Pathogenese der cerebralen Anfälle auch nicht gefunden werden, da zu verschiedene Faktoren ursächlich an der Entstehung von Krämpfen beteiligt sind" (HANEKE (30)). Jede Gruppe hat ihr spezifisches Indikationsspektrum, andererseits ist jeder Anfallsform eine bestimmte Auswahl von Medikamenten zugeordnet, wobei sich die Indikationsbereiche der einzelnen Antikonvulsiva häufig überlappen.

Abb. 2 Indikationsbereiche der gebräuchlichen Gruppen von Antikonvulsiva (nach NISSEN (61))



In der Literatur existieren nun sehr viele Arbeiten, die sich mit der Therapie und dem Therapieerfolg der einzelnen Antikonvulsiva bei den verschiedenen Anfallstypen befassen. Es existieren aber nur relativ wenig Arbeiten, die eine Aussage über Therapie und Therapieerfolg der verschiedenen Antikonvulsiva bei einem bestimmten Anfallstyp gestatten.

Aufgabe unserer Arbeit sollte es daher sein, Therapie und Therapieerfolg bei den Grand mal-Patienten der Universitätskinderklinik Mainz zu beleuchten.

Verschiedene Gründe haben uns bewogen, gerade dieses Kollektiv von Epileptikern dahingehend zu untersuchen:

1. Die Häufigkeit der Erkrankung

28 % aller Anfallskinder leiden ausschließlich an Grand mal, weitere 36 % außerdem noch an kleinen Anfällen; insgesamt treten also bei ca. 65 % aller an Epilepsie leidenden Kindern große, generalisierte Krampfanfälle auf (NISSEN (61)).

Die an einem bestimmten Typ der Petit mal-Epilepsie leidenden Kinder würden eine zu kleine Zahl umfassen, als daß eine statistisch verwertbare Beurteilung möglich wäre.

2. Auch wenn die Grand mal-Epilepsie keine klinische Einheit darstellt, so ist das Grand mal doch das einzige Anfallsmuster, das in jedem Alter auftreten kann und immer die gleiche Ablauffolge hat; lange Zeit galt der große Anfall als der "typisch epileptische Anfall" schlechthin. Gemessen an seinen für die Umgebung eindrucksvollen charakteristischen Symptomen - plötzliche Bewußtlosigkeit und generalisierte tonisch-klonische Krämpfe - konnten die übrigen Anfallsformen nur als "klein" gelten bzw. als "epileptiform": HERPIN (34) bezeichnete die Petit mal-Anfälle als "auf ihre Initialsymptome reduzierte oder in einem mehr oder weniger fortgeschrittenen Stadium ihres Ablaufs steckengebliebene " große Anfälle.

Die früher angenommene Krankheitseinheit des großen Anfalls wurde zwischenzeitlich mehrfach untergliedert, heute sieht man in ihm eine uniforme Reaktion des Gehirns auf vielfältige Umstände (JANZ (40)). Aus der großen Palette sich möglicherweise in einem großen Anfall manifestierender Anfallstypen wurde für

unsere Zwecke nur die klassische Grand mal-Epilepsie ausgewählt.

Wir sind uns darüber klar, daß eine echte Beurteilung des Therapieerfolgs verschiedener Medikamente an Hand des Studiums von Krankengeschichten nicht möglich ist, denn es liegt nicht eine Zufallszuteilung der Medikamente im Sinne eines kontrollierten Experiments vor. Vielmehr besteht in der Klinik eine bestimmte Strategie des therapeutischen Vorgehens, von der bei besonderer Indikationsstellung, etwa Mißerfolg oder Nebenwirkungen, abgewichen wird. Folglich ist die Anwendung der Mittel indikationsabhängig und ihr Erfolg oder Mißerfolg z. T. von der Krankheitsform und ihrem Schweregrad bzw. bestimmten individuellen Unverträglichkeitsreaktionen abhängig. Wir können also nur deskriptiv die Ergebnisse der Klinik bei einer gewissen therapeutischen Gesamtstrategie berichten, ohne daß damit ein Vergleich der Medikamentenwirksamkeit im statistischen Sinne möglich ist. Wenn wir später trotzdem 3 ausgewählte Gruppen mit bestimmter Therapie gegenüberstellen (siehe Seite 18), so geschieht das zum Teil in der Absicht, mehr die Patientenkollektive dieser Therapie als diese selbst zu charakterisieren.

2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

2.1. Allgemeine Methodik

Erfaßt wurden alle Grand mal-Patienten, mit denen die Universitätskinderklinik Mainz in der Zeit vom 1.1.1965 bis zum 31.12.1969 Kontakt hatte. Inbegriffen sind auch die Patienten, die unter obiger Diagnose schon vor dem 1.1.1965 in Beobachtung gekommen waren und dann in genanntem Zeitraum wiederum vorstellig wurden, sei es im Rahmen einer routinemäßigen poliklinischen Überprüfung innerhalb der Krampfsprechstunden, sei es durch erneuten stationären Aufenthalt. Ungeachtet der Dauer der Beobachtungszeit wurden alle in der statistischen Kartei der Klinik registrierten Patienten, die unter der Diagnose Grand mal-Epilepsie erfaßt sind, in die Arbeit mitaufgenommen. Da der Sinn der Arbeit darin bestehen sollte, einen möglichst umfassenden Überblick über die angewandte antikonvulsive Therapie zu geben, haben wir uns dazu entschlossen, auch die nur ganz kurzzeitig beobachteten Patienten mitaufzunehmen.

Durch eingehendes Studium aller vorliegenden Krankenblätter und Polikliniksblätter wurden die Daten erarbeitet, die dann in den eigens erstellten statistischen Erhebungsbogen übernommen wurden. Nur dank der Tatsache, daß die Führung der Krankenblätter sauber und genau gehandhabt wurde, war es möglich, für die Arbeit so bedeutende Fragen, wie zum Beispiel die anamnestischen Fragen nach Ätiologie der Erkrankung, nach Anfallstyp oder nach der Anfalls-

häufigkeit, im Rahmen einer solchen retrospektiven Studie zu beantworten.

Alle Daten wurden lochkartengerecht dokumentiert und nach Übertragung auf IBM-Maschinenlochkarten ausgewertet. Soweit sinnvoll, wurden die Unterschiede von Merkmalshäufigkeiten mittels des χ^2 -Testes auf Signifikanz geprüft (PFANZAGL (63)).

Die Untersuchungen umfassen ein Kollektiv von 257 Patienten mit der Diagnose "Grand mal-Epilepsie". Dabei wurden ausschließlich die Kinder berücksichtigt, die in der Statistik als echte Grand mal-Patienten geführt sind: die Diagnose stützt sich auf eindeutig pathologische EEG-Veränderungen. Patienten mit Gelegenheitskrämpfen wurden bewußt ausgeschlossen. Von diesen 257 Patienten wurden 236 Patienten unter der Diagnose "reines Grand mal" geführt, die restlichen 21 Patienten gliederten sich nach der Diagnose folgendermaßen auf:

1 Patient	große generalisierte Anfälle fokaler Genese
1 Patient	Grand mal + astatisch-akinetische Anfälle
1 Patient	Grand mal + psychomotorische Anfälle
4 Patienten	Grand mal + BNS-Krämpfe
14 Patienten	Grand mal + Absenzen

Bei dieser Gruppe von Patienten handelt es sich um diagnostisch schwer einzuordnende Fälle. Sie wurden in den Krankenblättern zeitweise unter der Diagnose "Grand mal" geführt, zeitweise auch unter obigen

Diagnosen. Es erscheint daher berechtigt, diese Patienten in den Gesamtformenkreis des Grand mal einzuordnen.

In diesem Zusammenhang sei auf einige Probleme der Diagnostik bzw. statistischen Erfassung solcher diagnostisch unvollkommen oder uneinheitlich abgeklärter Patienten hingewiesen.

1. Bei der Differenzierung der verschiedenen Anfallsformen spielt das EEG eine entscheidende Rolle. Probleme in der Auswertung entstanden nun zum einen dadurch, daß die früheren EEG-Beurteilungen recht kurz ausfielen und somit retrospektiv schwierig zu interpretieren waren, zum anderen dadurch, daß die Befunde von mehreren Ärzten stammten.
2. In einigen Fällen wurde eine genaue differentialdiagnostische Abklärung durch zu kurzen stationären Aufenthalt vereitelt.
3. In einigen Fällen entstanden differentialdiagnostische Schwierigkeiten durch den im Laufe der Erkrankung sich wandelnden Charakter des Anfallstyps: das ist nicht verwunderlich, wenn man um den komplizierten Bedingungskomplex des Verlaufs kindlicher Epilepsien weiß. Verlauf und Erscheinungsform epileptischer Erkrankungen werden von mehreren verschiedenen Faktoren bestimmt (FOERSTER (24), JANZEN (41)):
 - a) Endogene Faktoren (Krampfbereitschaft bzw. ererbte konstitutionelle Disposition)
 - b) Reifungsstufe des Gehirns
 - c) Exogene Momente (extracerebrale krampfauslösende Faktoren oder anatomischer Organbefall)
4. Bei den oben genannten 21 Patienten handelt es

sich um beschreibende Diagnosen. Im Grunde lag jeweils eine gemischte Epilepsie vor, da die Befunde nach klinischen und elektrencephalographischen Gesichtspunkten mehrdeutig bzw. schwer zu interpretieren waren.

2.2. Spezielle Methodik des statistischen Erhebungsbogens

Das methodische Hauptproblem unserer Arbeit lag darin begründet, daß eine Möglichkeit gefunden werden mußte, die oft vielschichtige Grand mal-Therapie mit all ihren Schwierigkeiten einer statistischen Auswertung zugänglich zu machen.

Um den Therapieerfolg der verschiedenen Medikamente bzw. Medikamentenkombinationen im Einzelfall mit einiger Sicherheit beurteilen zu können, legten wir für jedes Medikament, das bei einem Patienten zur Anwendung kam, einen statistischen Erhebungsbogen (Medikamentenkarte) an.

Dauer der Therapie, Therapieerfolg und spezielle Medikation sind im ersten Teil des Erhebungsbogens erfaßt. Um den Therapieerfolg wirklich beurteilen zu können, muß der Patient längere Zeit unter antikonvulsiver Medikation gestanden haben: wir legten uns auf eine minimale Therapiedauer von 1/2 Jahr fest.

Bei der Medikation wurde folgender Schlüssel verwendet:

- 1 = allein gegeben
- 2 = in Zweierkombination gegeben
- 3 = in Dreierkombination gegeben

4 = allein + Zweierkombination

5 = allein + Dreierkombination

6 = Zweierkombination + Dreierkombination

7 = allein + Zweierkombination + Dreierkombination

Es wurde vereinbart, ein bestimmtes Medikament nur dann als gegeben zu zählen, wenn die Therapie länger als 4 Wochen dauerte. Durch Zugrundelegung dieser Klausel wurde die Möglichkeit geschaffen, den Zeitraum der Einstellung auf ein bestimmtes Medikament bzw. auf eine bestimmte Medikamentenkombination einigermaßen übersichtlich zu gestalten. Natürlicherweise mußten in diesem Zeitraum in vielen Fällen mehrere Antikonvulsiva eingesetzt werden, wenn Therapieversagen, Unverträglichkeit oder gravierende Nebenwirkungen zum Ab- bzw. Umsetzen der Medikation zwangen. In solchen Fällen wurde nur das dominierende Medikament bzw. die überwiegend gegebene Medikamentenkombination berücksichtigt.

Von oben genannter Vierwochenklausel ausgenommen sind diejenigen Patienten, die nur einmal vorstellig wurden und dann aus irgendwelchen Gründen aus der Beobachtung wieder ausschieden. Da auch sie in das Kollektiv der Grand mal-Fälle aufgenommen wurden, mußten in solchen Fällen auch Medikamente mit einer Therapiedauer von weniger als 4 Wochen berücksichtigt werden; für eine Bestimmung des Therapieerfolgs kamen diese Patienten allerdings nicht in Frage. Die Krankengeschichten der Kinder, die wegen der zu kurzen Beobachtungsdauer überhaupt keiner Therapie zugeführt werden konnten, wurden nicht ausgewertet.

Die initiale antikonvulsive Einstellung auf ein bestimmtes Medikament erfolgte überwiegend im Rahmen eines stationären Aufenthaltes. In regelmäßigen Abständen - im Normalfall alle 3 Monate - wurden dann die Kinder poliklinisch überwacht. Außer diesen routinemäßigen stationären und ambulanten Untersuchungen wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt, da die so gewonnenen Daten zur Erstellung des statistischen Erhebungsbogens ausreichten.

2.3. Methodische Probleme der antikonvulsiven Therapie

Bei der antikonvulsiven Therapie der epileptischen Anfallsformen gibt es grundsätzlich jeweils ein bestimmtes Indikationsspektrum für jedes Medikament. Innerhalb der etwa 20 Grand mal-wirksamen Medikamente bestehen jedoch gewisse Variationsmöglichkeiten. In langjährigen klinischen Forschungen und Beobachtungen hat so jede Klinik bzw. jeder Therapeut eine individuelle Therapie entwickelt - natürlich unter Beachtung allgemein üblicher Grundregeln.

So war es zum Zeitpunkt unserer Erfassung der Grand mal-Patienten in der Mainzer Universitätskinderklinik üblich, die Therapie mit dem Barbiturat-Hydantoin-Kombinationspräparat Comital[®] einzuleiten. Man hat mit diesem Mittel über lange Jahre gute Erfahrungen gemacht. Erst bei Therapieversagen, Auftreten von Unverträglichkeitserscheinungen oder störender Nebenwirkungen wurde die Medikation geändert. Als Mittel der zweiten Wahl galt

das Mylepsin[®]. Wenn zu den klassischen großen, generalisierten Anfällen Absenzen dazutraten, wurde neben der genannten Standardtherapie noch ein Succinimid-Präparat eingesetzt, meistens wählte man Suxinutin[®].

Bei der Durchführung der medikamentösen Therapie hielt man sich an die allgemein gültigen Grundsätze, wie sie von DOOSE (7) angegeben wurden.

Bei der statistischen Erfassung der mittleren Dosis des jeweiligen Medikaments mußten wir zweigleisig vorgehen:

1. bei einer Behandlung mit reinen Wirkstoffen wurde die Dosis in mg pro kg Körpergewicht und Tag angegeben.
2. bei einer Behandlung mit Kombinationspräparaten wurde die Dosis in Tablettenanteilen pro kg Körpergewicht und Tag angegeben; hierbei ergab sich eine Möglichkeit, die mittlere Dosis aller Wirkstoffe getrennt zu bestimmen (z.B. bei Comital[®]).

Bei der Erfassung von Nebenwirkungen hielten wir uns an folgenden Grundsatz: sie wurden generell nur dann berücksichtigt, wenn sie

- a) einen gewissen Grad erreichten (z.B. eine Eosinophilie erst ab 10 %)
- b) ursächlich mit Sicherheit einem bestimmten Medikament zuzuordnen waren.

(Wenn z.B. während einer Comital[®] - Mylepsin[®] - Kombinationsbehandlung eine Gingivahyperplasie auftrat, wurde diese Nebenwirkung nur auf der Medikamentenkarte von Comital[®] vermerkt.)

Die schon erwähnten methodischen Schwierigkeiten der therapeutischen Strategien sowie die vielfachen Variationsmöglichkeiten innerhalb der Grandmal-Therapie erschweren die Beantwortung der Frage nach dem wirksamsten Medikament bzw. der wirksamsten Medikamentenkombination. Um dennoch gewisse Vergleiche anstellen zu können, haben wir gezielt Therapieverfahren ausgewählt, die folgende Voraussetzungen erfüllten:

1. genügend große Fallzahl innerhalb eines Kollektivs
2. gleiche Therapie der einzelnen Patienten
3. ausreichend lange Beobachtungs- bzw. Therapie-dauer (mindestens 1/2 Jahr)

Die mit Comital[®], Mylepsin[®] bzw. Tegretal[®] monotherapeutisch behandelten Patienten erfüllen in unserem Falle diese Kriterien und bilden somit weitgehend vergleichbare Gruppen, da zudem nachweisbar war, daß das innerhalb der ersten 4 Wochen erfolgte Umsetzen von Comital[®] auf Mylepsin[®] oder Tegretal[®] nicht dem Schweregrad der Erkrankung assoziiert war, so daß dadurch keine Verzerrungen des Ergebnisses zu erwarten waren (siehe Seite 60).

Im Anschluß wird unser Erhebungsbogen wiedergegeben.

ERHEBUNGSBOGEN KINDLICHE KRAMPFLEIDEN

Kennzeichnung des Patienten

1. Kartennummer

☐

2. Nummer im Projekt

☐☐☐

3. Nummern der Krankenblätter

1. Kliniksaufenthalt von bis

2. Kliniksaufenthalt von bis

3. Kliniksaufenthalt von bis

4. Kliniksaufenthalt von bis

5. Kliniksaufenthalt von bis

6. Kliniksaufenthalt von bis

7. Kliniksaufenthalt von bis

8. Kliniksaufenthalt von bis

9. Kliniksaufenthalt von bis

10. Kliniksaufenthalt von bis

11. Kliniksaufenthalt von bis

12. Kliniksaufenthalt von bis

13. Kliniksaufenthalt von bis

14. Kliniksaufenthalt von bis

15. Kliniksaufenthalt von bis

4. Nummern der Polikliniksblätter

1.

2.

3.

Name des Patienten

Vorname

Geschlecht männlich (1) weiblich (2) unbekannt (9) ☐

Geburtsdatum Tag Monat Jahr

Zahl der Kliniksaufenthalte wegen des Krampfleidens ☐☐

Alter bei Beginn der Beobachtung

☐☐

- 1 = nach Geburt - 14. Lebenstag
- 2 = 15. - 30. Tag
- 3 = 1. - 3. Monat
- 4 = 4. - 6. Monat
- 5 = 7. Monat - 1 Jahr
- 6 = 1. - 2. Jahr
- 7 = 2. - 3. Jahr
- 8 = 3. - 4. Jahr
- 9 = 4. - 5. Jahr
- 10 = 5. - 6. Jahr
- 11 = 6. - 7. Jahr
- 12 = 7. - 8. Jahr
- 13 = 8. - 9. Jahr
- 14 = 9. - 10. Jahr
- 15 = mehr als 10 Jahre

Natur des Anfallsleidens = Diagnose

☐☐

- 1 = Grand mal
- 2 = Absencen
- 3 = Impulsiv petit mal
- 4 = Akinetisch-astatische Anfälle
- 5 = Reflexepilepsie
- 6 = Anfälle, große, generalisierte o.n.A.
- 7 = Anfälle, große, generalisierte focaler Genese
- 8 = Anfälle, kleine, generalisierte focaler Genese
- 9 = Propulsiv petit mal (BNS-Leiden)
- 10 = Sturzanfälle
- 11 = Herdanfälle, motorische
- 12 = Herdanfälle, sensible
- 13 = Herdanfälle, somatosensorische
- 14 = Adversivanfälle
- 15 = Halbseitenanfälle
- 16 = Anfälle, tonische (mesencephale)

- 17 = Anfälle, psychomotorische
- 18 = Anfälle, vegetative
- 19 = Anfälle, focale o.n.A.
- 20 = Fieberkrämpfe
- 21 = Gelegenheitskrämpfe sonst. Art (z.B. hypercalz. Krämpfe)
- 22 = Gelegenheitskrämpfe o.n.A.
- 23 = Anfallsleiden, epileptisches o.n.A.

Ätiologie



- 1 = echt erbliche Krampfleiden (sichere familiäre Häufung)
- 2 = Sauerstoffmangel während der Schwangerschaft (Bestrahlung des Fötus, Toxikose der Mutter usw.)
- 3 = Geburtstraumatische Schädigung.
- 4 = Sauerstoffmangel unter der Geburt
- 5 = Schädigung in der Neonatalperiode (hyaline Membranen)
- 6 = Kernikterus
- 7 = Cerebrale Mißbildungen (Porencephalie, Gefäßmißbildungen z.B.)
- 8 = Pränatal erworbene cerebrale Entzündungen (z.B. Toxoplasmose)
- 9 = Degenerative Hirnerkrankungen
- 10 = Stoffwechselerkrankungen (z.B. Phenylketonurie)
- 11 = Postnatal erworbene Meningitis
- 12 = Postnatal erworbene Encephalitis
- 13 = Hirntumoren
- 14 = Postnatale Hirnverletzungen (Commotio cerebri z.B., contusio c., Kindesmißhandlung mit folgender Pachymeningeosis haemorrhagica int.)
- 15 = Hirnläsionen anderer Art (Hirnabszesse, Thrombophlebitis z.B.)

16 = Hydrocephalus, bei sonst unklarer Genese
des Anfallsleidens

17 =

18 =

19 =

20 =

21 =

22 =

99 = Ätiologie vollkommen unklar, keinerlei Hin-
weise aufzufinden

Beginn der Beobachtung = Datum des Aufnahmetages
zur 1. stat. Aufnahme oder der 1. poliklinischen
Beobachtung

Tag	Monat	Jahr
-----	-------	------

Ende der Beobachtung, = Ausscheiden aus der ärzt-
lichen Überwachung

Tag	Monat	Jahr
-----	-------	------

Dauer der Beobachtung = Zeitraum der Gesamtbeobach-
tung wegen des Krampfleidens

in Tagen

--	--	--	--

Zeitraum vom Ende der Beobachtung bis zum Stichtag
der Erhebung 1.10.70

in Tagen

--	--	--	--

= wie lange liegt der Zeitpunkt des letzten Kontak-
tes mit dem Patienten gegenüber dem Stichtag der
Erhebung zurück? Als Stichtag wird der 1.10.70
angenommen.

Patient am Ende der Beobachtung

--

1 = noch in Überwachung (dann als positiv zu be-
antworten, wenn nach dem 1.10.70 noch eine In-
formation von dem Patienten vorliegt)

2 = Weiterbetreuung außerhalb

3 = aus der Überwachung ausgeschieden = eindeutig
entlassen = gesund entlassen

4 = unbekannt, nicht entscheidbar

Patient am Ende der Beobachtung

☐

- 1 = Überlebend
- 2 = verstorben
- 3 = verschollen = nicht entscheidbar, ob Überlebend oder verstorben

Obduktion, im Falle des Todes

☐

- o = entfällt, da Überlebend
- 1 = obduziert
- 2 = nicht obduziert
- Obduktionsprotokoll wird nicht im Erhebungsbogen festgehalten, sondern in einer eigenen Notiz

Anfallstyp bei Beginn der Beobachtung

Art der Anfälle. o = unbekannt

☐

- 1 = großer Anfall
- 2 = kleiner Anfall
- 3 = große und kleine Anfälle

Generalisierungstendenz o = unbekannt

☐

- 1 = generalisierter Anfall
- 2 = lokalisierter Anfall
- 3 = generalisierte und lokalisierte Anfälle

Anfallstyp bei Ende der Beobachtung

Art der Anfälle o = unbekannt

☐

- 1 = großer Anfall
- 2 = kleiner Anfall
- 3 = große und kleine Anfälle

Generalisierungstendenz o = unbekannt

☐

- 1 = generalisierter Anfall
- 2 = lokalisierter Anfall
- 3 = generalisierte und lokalisierte Anfälle

Anfallshäufigkeit bei Beginn der Beobachtung



= Krampfhäufigkeit seit Auftreten des ersten Krampfanfalles

- 1 = weniger als 1 Anfall pro Monat im Durchschnitt.
Unter diese Rubrik fällt auch der Patient, der vor Beginn der Beobachtung nur 1 Anfall hatte.
- 2 = mehr als 1 Anfall pro Monat, weniger als 1 Anfall pro Woche = 1 - 3 Anfälle pro Monat
- 3 = 1 - 6 Anfälle pro Woche = 4 - 25 Anfälle pro Monat
- 4 = 1 - 5 Anfälle pro Tag im Durchschnitt
- 5 = 6 - 10 Anfälle pro Tag im Durchschnitt
- 6 = mehr als 10 Anfälle pro Tag im Durchschnitt
- 9 = keine nähere Aussage möglich

Anfallshäufigkeit am Ende der Beobachtung



- 0 = anfallsfrei. Der Patient zählt dann als anfallsfrei, wenn er die letzten 6 Monate vor Ende der Beobachtung anfallsfrei war.
- 1 = weniger als 1 Anfall pro Monat
- 2 = mehr als 1 Anfall pro Monat, weniger als 1 Anfall pro Woche = 1 - 3 Anfälle pro Monat
- 3 = 1 - 6 Anfälle pro Woche, s.o.
- 4 = 1 - 5 Anfälle pro Tag
- 5 = 6 - 10 Anfälle pro Tag
- 6 = mehr als 10 Anfälle pro Tag
- 9 = keine nähere Aussage möglich

EEG-Befunde

Befund bei der ersten überhaupt vorgenommenen Ableitung (soweit dieser verwertbar)

- 0 = keine Allgemeinveränderung
- 1 = leichte Allgemeinveränderung
- 2 = mittelschwere Allgemeinveränderung



- 3 = schwere Allgemeinveränderung
4 = ohne Angabe des Schweregrades
0 = kein Herdbefund
1 = angedeuteter Herdbefund
2 = deutlicher Herdbefund
3 = schwerer Herdbefund
4 = ohne Angabe des Schweregrades

☐

Besteht insgesamt nach dem EEG eine cerebrale Krampfbereitschaft?

ja (1) nein (2) nicht sicher (9)

☐

Befund bei der letzten vorliegenden Ableitung

- 0 = keine Allgemeinveränderung
1 = leichte Allgemeinveränderung
2 = mittelschwere Allgemeinveränderung
3 = schwere Allgemeinveränderung
4 = ohne Angabe des Schweregrades
0 = kein Herdbefund
1 = angedeuteter Herdbefund
2 = deutlicher Herdbefund
3 = schwerer Herdbefund
4 = ohne Angabe des Schweregrades

☐☐

Besteht insgesamt nach dem EEG eine cerebrale Krampfbereitschaft?

ja (1) nein (2) nicht sicher (9)

☐

Zeitraum zwischen den beiden EEG-Ableitungen

in Tagen

Therapie

Beginn der Behandlung

Ende der Behandlung

Gesamtdauer der Therapie

in Tagen

Patient am Ende der Beobachtung

☐

- 1 = Patient anfallsfrei und ohne Therapie
- 2 = Patient anfallsfrei unter Therapie
- 3 = Patient hat noch Anfälle ohne Therapie
- 4 = Patient hat noch Anfälle mit Therapie

Therapieerfolg

☐

- 1 = weitgehende Besserung
- 2 = deutliche Besserung
- 3 = leichte Besserung
- 4 = keine Besserung
- 5 = Verschlechterung

MEDIKAMENTE = ANTIKONVULSIVA

- | | | | |
|----------------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 1 = Comital [®] | ☐ | 13 = Artane [®] | ☐ |
| 2 = Comital L [®] | ☐ | 14 = Anirrit [®] | ☐ |
| 3 = Tegretal [®] | ☐ | 15 = Apydan [®] | ☐ |
| 4 = Suxinutin [®] | ☐ | 16 = Mogadan [®] | ☐ |
| 5 = Valium [®] | ☐ | 17 = Cortison | ☐ |
| 6 = Petnidan [®] | ☐ | 18 = | ☐ |
| 7 = Ospolot [®] | ☐ | 19 = | ☐ |
| 8 = Maliasin [®] | ☐ | 20 = | ☐ |
| 9 = Paradione [®] | ☐ | 21 = | ☐ |
| 10 = Zentropil [®] | ☐ | 22 = | ☐ |
| 11 = Phenaemaletten [®] | ☐ | 23 = | ☐ |
| bzw. Luminaletten [®] | ☐ | 24 = | ☐ |
| 12 = Petinutin | ☐ | | |

MEDIKAMENTENKARTE

1. Kartennummer ☐
2. Patientennummer ☐☐☐
3. Medikamentennummer ☐☐
4. Beginn der Behandlung mit diesem Medikament:
Ende der Behandlung mit diesem Medikament:
Gesamtdauer der Therapie mit diesem Medikament in Wochen: ☐☐☐
5. Mittlere Dosis in mg pro kg Körpergewicht ☐☐☐☐
6. Nebenwirkung(en) des Medikamentes bzw. der Medikamenten-Kombination: ☐☐
- o = keine Nebenwirkung
1 = allergisches Exanthem
2 = überstarke Ataxie
3 = überstarke Schläfrigkeit
4 = Gingivahyperplasie
5 = psychische Veränderungen
6 = Eosinophilie
7 = Leukozytendepression
8 = gastrointestinale Erscheinungen (Obstipation, Diarrhoe, Erbrechen)
9 =
10 =
99 = entfällt, da keine sichere Zuordnung der Nebenwirkung zu obigem Medikament möglich ist.
7. Konsequenz der Nebenwirkung(en): ☐
- 1 = Medikament unverändert beibehalten
2 = Medikament in der Dosis reduziert
3 = Medikament abgesetzt
8. Alleinige Gabe des Medikamentes in Wochen: ☐☐☐

9. Kombination mit anderen Antikonvulsiva:

Häufigkeit der Kombination: Dauer in Wochen:

1	☐	☐ ☐ ☐
2	☐	☐ ☐ ☐
3	☐	☐ ☐ ☐
4	☐	☐ ☐ ☐
5	☐	☐ ☐ ☐
6	☐	☐ ☐ ☐
7	☐	☐ ☐ ☐
8	☐	☐ ☐ ☐
9	☐	☐ ☐ ☐
10	☐	☐ ☐ ☐
11	☐	☐ ☐ ☐
12	☐	☐ ☐ ☐

3. ERGEBNISSE

3.1. Geschlechts- und Altersverteilung, stat. Behandlung, Beobachtungsdauer

Das Patientenkollektiv von 257 Kindern setzt sich zusammen aus 144 = 56 % Knaben und 113 = 44 % Mädchen.

Diese Kinder lagen wenigstens 1 Mal, maximal 12 Mal stationär in der Klinik (vgl. Tab. 2).

Tab. 2 Aufteilung der stationären Aufenthalte auf das Gesamtkollektiv von 257 Kindern

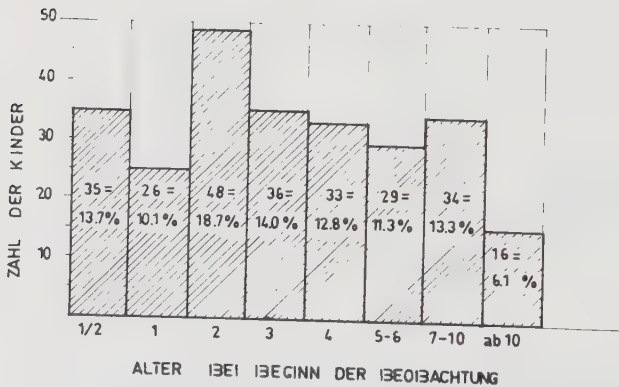
Zahl der stationären Klinikaufenthalte	Zahl der Patienten	
	absolut	relativ
1	152	59.1 %
2	52	20.2 %
3	24	9.3 %
4	16	6.2 %
5 bis maximal 12 Aufenthalte	13	5.2 %
n =	257	100.0 %

Die Beobachtungsdauer erstreckte sich von minimal 2 Tagen bis zu maximal 9 Jahren und 10 1/2 Monaten.

Von den 257 Patienten standen 66 Kinder (25,6 %)

weniger als 6 Monate in Beobachtung; bei diesen Kindern war der Therapieerfolg vereinbarungsgemäß wegen der zu kurzen Beobachtungsdauer nicht beurteilbar; ein Drittel dieser Kinder (22 Kinder = 8,5 % des Gesamtkollektivs) war bereits nach 4 Wochen aus der Betreuung durch die Universitäts-Kinderklinik Mainz ausgeschieden. Insgesamt 28 Kinder (11 %) standen zwischen einem 1/2 Jahr und einem Jahr in Beobachtung, 96 Kinder (37,5 %) zwischen 1 Jahr und 3 Jahren, der Rest von 67 Patienten (25,9 %) befand sich länger als 3 Jahre in Beobachtung. Die Aufteilung der Altersstufen, in denen es zur ersten Kontaktaufnahme mit der Klinik kam, geht aus Abb. 3 hervor.

Abb. 3 Altersgliederung



Es zeigt sich, daß die meisten Kinder im Verlauf des zweiten Lebensjahres in Beobachtung kamen.

3.2. Ätiologische Faktoren

Bei der Aufspürung ätiologischer Faktoren waren wir leider oft auf recht ungenaue anamnestische Angaben angewiesen. Gezielte Fragen z.B. über den Schwangerschaftsverlauf, über die Geburt selbst, über Geburtskomplikationen oder über den postnatalen Verlauf konnten von den Angehörigen zum Teil nur unzureichend beantwortet werden. Weiterhin mußten in unserer retrospektiven Studie die Anamnesen vieler Untersucher verwertet werden, die bei der Forschung nach ätiologischen Gesichtspunkten unterschiedlich intensiv vorgingen.

Besonders vorsichtig zu beurteilen waren vor allem die anamnestischen Angaben zu genetischen Fragestellungen. Nicht selten werden in der Familie aufgetretene epileptische Erkrankungen bewußt oder unbewußt verschwiegen. Diese immer wieder auftretende Dissimulationstendenz spielt gerade bei der Epilepsie wegen der gesellschaftlichen Diskriminierung eine erhebliche Rolle.

Allein auf anamnestischen Erhebungen basierende Erwägungen über die Heredität der epileptischen Erkrankungen sind also problematisch. Bei Anwendung der älteren, inzwischen nicht mehr ganz berechtigten Einteilung der epileptischen Erkrankungen in sogenannte "residuale" und "genuine"

Formen sieht die Aufteilung unseres Krankengutes folgendermaßen aus:

genuine (kryptogenetische)

Epilepsie 109 Kinder = 42,4 %

symptomatische, Residual-

Epilepsie 148 Kinder = 57,6 %

n = 257 100,0 %

Von dem Kollektiv von 257 Kindern hatten 38 Kinder (15,0 %) eine erbliche Disposition, d.h. bei diesen Kindern lag eine familiäre Anfallsbereitschaft vor.

Bei der Gruppe von 148 Kindern mit einer symptomatischen Epilepsie wurden folgende ätiologische Faktoren gefunden: (siehe Tab. 3)

Bei den 10 Kindern mit einer praenatalen cerebralen Schädigung handelt es sich in drei Fällen um entzündliche Schädigungen: bei 2 Kindern fand sich eine Toxoplasmose, bei einem Kind eine Listeriose.

Bei insgesamt 11 Patienten kamen jeweils mehrere ätiologische Faktoren in Betracht:

8 Patienten mit intra- und postnataler Schädigung

1 Patient mit erblicher Disposition und postnatal erworbener Encephalitis

1 Patient mit erblicher Disposition und Asphyxie

1 Patient mit erblicher Disposition, Encephalitis und Commotio cerebri.

Tab. 3 Ätiologische Faktoren

			ZAHL DER KINDER	
			ABSOLUT	RELATIV
CEREBRALE SCHÄDIGUNG	PRAENATAL (einschl. Entzünd.)		10	3.9 %
	INTRANATAL		23	8.9 %
	POSTNATAL		32	12.5 %
KERNIKTERUS			8	3.1 %
CEREBRALE MISSBILDUNGEN			3	1.2 %
DEGENERATIVE HIRNERKRANKUNGEN			1	0.4 %
STOFFWECHSELERKRANKUNGEN			2	0.8 %
POSTNATAL ERWORBENE ENTZÜNDUNGEN				
	MENINGITIS		5	1.9 %
	ENCEPHALITIS		22	8.6 %
HIRNTUMOREN			1	0.4 %
POSTNATAL ERWORBENE VERLETZUNGEN			15	5.8 %
HIRNLÄSIONEN ANDERER ART				
	(Z.B. HIRNABSZESS)		2	0.8 %
HYDROCEPHALUS BEI SONST UNKLARER GENESE			9	3.5 %
FRÜHGEBURTEN			4	1.6 %

3.3. Patientenzahl am Ende der Beobachtung

Von den insgesamt 257 Patienten standen zum Zeitpunkt der Erhebung im Oktober 1970 noch 96 Patienten (37,4 %) in Beobachtung. Von diesen Patienten lag also nach dem 1.1.1970 eine Information vor, sei es, daß sie innerhalb dieses Zeitraums stationär in der Klinik lagen, sei es, daß sie sich einer routine-

mäßigen poliklinischen Untersuchung unterzogen hatten. 8 Patienten (3,1 %) wurden außerhalb weiterbetreut und behandelt, weil sie entweder aus Altersgründen ausgeschieden waren oder weil eine andere Kinderklinik für sie besser erreichbar war. Vollkommen aus der Betreuung ausgeschieden, d.h. als gesund entlassen, waren 3 Patienten (1,2 %). Diese Patienten hatten außer ihrer klinischen Anfallsfreiheit ein über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren normales Elektrencephalogramm. Bei 146 Kindern konnte nicht entschieden werden, ob sie überhaupt noch und wo sie zum Zeitpunkt der Erhebung behandelt wurden: bei diesen 56,8 % der Kinder lag also nach dem 1.1.1970 keine Nachricht mehr vor. 4 Kinder (1,6 %) waren verstorben. Alle 4 Kinder wurden obduziert; als Todesursachen wurden folgende Diagnosen festgestellt:

im 1. Fall: Listeriose

im 2. Fall: Pachymeningitis dissecans

im 3. Fall: Aneurysma der Arteria cerebri posterior
der linken Seite.

im 4. Fall: Zustand nach geburtsstraumatischer Hirnschädigung mit Hydrocephalus internus
und Atrophie der Hirnsubstanz

Der Zeitraum vom Ende der Beobachtung bis zum Stichtag der Erhebung (1.10.1970) bei den einzelnen Patienten spannt sich von 0 Tagen bis zu 2255 Tagen: für diesen Patienten, der also am längsten nicht mehr zur Untersuchung in der Klinik war, liegt der Zeitpunkt der letzten Kontaktaufnahme etwas länger als 2 Jahre und 2 Monate zurück.

3.4. Aufgliederung des Anfallstyps zu Beginn und am Ende der Beobachtung

Da die ersten Krampfanfälle zu Beginn einer epileptischen Erkrankung im Normalfall nicht unter ärztlicher Beobachtung auftreten, muß man sich hier - ähnlich wie auch bei gewissen ätiologischen Faktoren - oft auf laienhafte, subjektive Anfallsbeschreibungen verlassen. Außerdem werden die Angaben häufig noch verschleiert durch die Erregung infolge des intensiven Erlebniseindrucks eines krampfenden Kindes.

So ist es auch zu erklären, daß bei 3 Kindern durch die Befragung der Angehörigen nicht festzustellen war, ob es sich zu Beginn der Erkrankung um einen großen oder kleinen bzw. um einen generalisierten oder lokalisierten Anfall gehandelt hatte. Bei 223 Patienten (86,8 %) waren die ersten Anfälle große, generalisierte Grand mal-Anfälle. Gemischte große und kleine, generalisierte und lokalisierte Anfälle traten anfänglich bei 30 Kindern (11,6 %) auf. Mit 44,7 % war der Prozentsatz der Kinder, die nur einmal einen Anfall bzw. eine die Krankheit einleitende Anfallsserie hatten, recht hoch. Hierbei handelt es sich ausschließlich um Krämpfe, die im Rahmen einer Grand mal-Epilepsie aufgetreten waren und - wie schon früher erwähnt - durch ein eindeutig pathologisches Elektrencephalogramm als solche diagnostiziert waren. In dieses Kollektiv gehen allerdings auch die Patienten ein, die einmal krampften, als Grand mal-Fälle diagnostiziert wurden und dann aus der Beobachtung ausschieden, bevor es zu weiteren Anfällen kam (28

Kinder = 11,2 %). Bei Zugrundelegung einer Beobachtungsdauer von mindestens 6 Monaten verringert sich die Zahl der mono- bzw. oligoepileptischen Kinder auf 19 % (49 Kinder).

Am Ende der Beobachtungszeit sehen die Ergebnisse ähnlich aus: unbekannt blieb der Anfallstyp bei 1 Patienten; gemischte große und kleine Anfälle traten wie zu Beginn in 11 % der Fälle auf. Klassische große, generalisierte Anfälle diagnostizierte man bei 100 Kindern (40 %): diese große Differenz zur Vergleichszahl bei Beginn der Beobachtung (86,8 %) erklärt sich damit, daß bei 44,7 % der Patienten nur einmal zu Beginn der Erkrankung ein Anfall bzw. eine Anfallsreihe aufgetreten war.

Man kann also feststellen, daß sich die prozentuale Verteilung der verschiedenen Anfallstypen innerhalb des Gesamtkollektivs unter Therapie nur geringfügig verändert hat.

3.5. Anfallshäufigkeit

Auch hier wird die Auswertung - insbesondere was die Anfallshäufigkeit zu Beginn der Erkrankung betrifft - durch die schon mehrfach erwähnten Umstände erschwert: erst dann, wenn die Eltern über die Krankheit ihres Kindes näher aufgeklärt worden sind und sich zur Führung eines Anfallskalenders bereitfinden, läßt sich die Häufigkeit der Anfälle besser objektivieren.

Entgegen der allgemein üblichen Unterteilung in 3 Gruppen (Anfallsfreiheit, Minderung der Anfälle um

mindestens 50 %, Therapieresistenz) haben wir eine Aufgliederung der Anfallsfrequenz bei Beginn und bei Ende der Beobachtung in 6 bzw. 7 Kategorien vorgenommen (siehe Abb. 4):

Anfallshäufigkeit zu Beginn der Beobachtung =
Krampfhäufigkeit seit Auftreten des ersten Krampf-
anfalls

- 1 = weniger als 1 Anfall pro Monat im Durchschnitt.
Unter diese Rubrik fällt auch der Patient, der vor Beginn der Beobachtung nur 1 Anfall bzw. Anfallsserie hatte
- 2 = mehr als 1 Anfall pro Monat im Durchschnitt, weniger als 1 Anfall pro Woche = 1 - 3 Anfälle pro Monat
- 3 = 1 - 6 Anfälle pro Woche = 4 - 25 Anfälle pro Monat
- 4 = 1 - 5 Anfälle pro Tag im Durchschnitt
- 5 = 6 - 10 Anfälle pro Tag im Durchschnitt
- 6 = mehr als 10 Anfälle pro Tag im Durchschnitt
- 9 = keine nähere Aussage möglich

Anfallshäufigkeit am Ende der Beobachtung

- 0 = anfallsfrei. Der Patient zählt dann als anfallsfrei, wenn er die letzten 6 Monate vor Ende der Beobachtung anfallsfrei war.
- 1 = weniger als 1 Anfall pro Monat
- 2 = mehr als 1 Anfall pro Monat, weniger als 1 Anfall pro Woche = 1 - 3 Anfälle pro Monat
- 3 = 1 - 6 Anfälle pro Woche
- 4 = 1 - 5 Anfälle pro Tag

5 = 6 - 10 Anfälle pro Tag

6 = mehr als 10 Anfälle pro Tag

9 = keine nähere Aussage möglich, da weniger als
6 Monate in Beobachtung bzw. Behandlung

Entscheidend für die Zuordnung war also die durchschnittliche Anfallshäufigkeit während eines gewissen Zeitraums.

Besonders gekennzeichnet wurden die Patienten, die weniger als 1/2 Jahr in Beobachtung bzw. Behandlung standen.

Der Therapieerfolg, d.h. die Anfallshäufigkeit am Ende der Beobachtung im Verhältnis zur Anfallshäufigkeit bei Beginn wurde gemessen an der Tatsache, um wieviel Stufen sich der Patient in der Kategorieleiter in diesem Zeitraum verändert hatte:

weitgehende Besserung = Reduzierung der Anfallshäufigkeit um mindestens 2 Kategorien (auch bei Einstufung in die Kategorie 0 am Ende der Beobachtung)

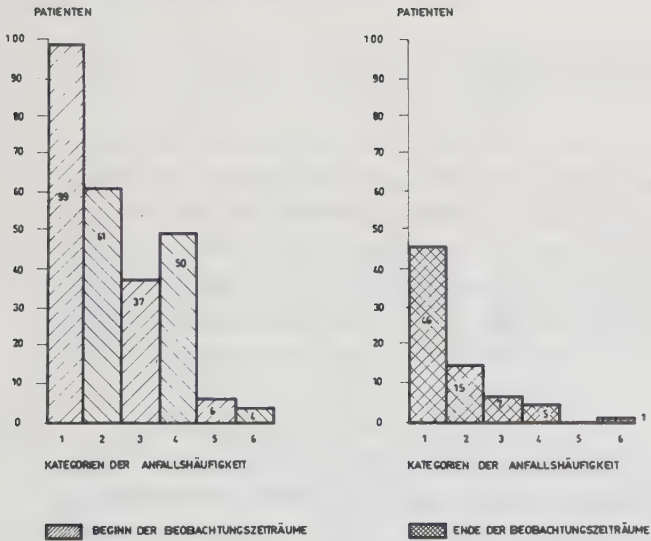
deutliche Besserung = Reduzierung der Anfallshäufigkeit um mindestens 1 Kategorie (auch wenn dadurch Kategorie 0 erreicht wird)

leichte Besserung = wenn die Anfallshäufigkeit innerhalb derselben Kategorie verblieb, aber doch objektiv eine Besserung eintrat (z.B. 2 Anfälle pro Woche statt 6 Anfälle pro Woche)

Die Verteilung der Anfallshäufigkeiten bei Beginn und am Ende der Beobachtung (vor und nach Therapie)

sieht graphisch dargestellt wie folgt aus:

Abb. 4 Anfallshäufigkeit bei 257 Kindern zu Beginn und am Ende der Beobachtungszeiträume



Die Graphik zeigt die stark rückläufige Tendenz der Anfallsfrequenz unter der Therapie. Vollkommen anfallsfrei wurden 117 Kinder (45,5 %). Wie schon erwähnt, war bei 66 Kindern die Beobachtungszeit kürzer als 6 Monate.

Von den anfallsfreien Kindern bedurften 3 Kinder keiner antikonvulsiven Therapie mehr und konnten als geheilt angesehen werden. Die restlichen Kinder standen bei Ende der Beobachtung alle noch unter Behandlung.

3.6. Elektrencephalogramm - Befunde

Wir wählten aus der Vielzahl der von jedem Patienten angefertigten EEGs das jeweils zu Beginn und am Ende der Beobachtungszeit angefertigte EEG aus, da wir uns hierdurch eine Auskunft über möglicherweise bestehende elektroklinische Zusammenhänge (z.B. Veränderung des EEG-Befundes während der Beobachtungszeit in Korrelation zur Veränderung des klinischen Bildes) erhofften.

Folgende pathologische EEG-Veränderungen wurden in dem statistischen Erhebungsbogen erfaßt (WIEDEMANN (75)):

1. Allgemeinveränderungen (z.B. Verlangsamung, Beschleunigung, abnorme Rhythmisierung, Dysrhythmisierung, Spannungsverminderung)
2. Herdveränderungen
3. Hypersynchrone EEG-Veränderung (Krampfaktivität)

Durch mehrere Umstände wurde die Auswertung der EEG-Befunde erschwert:

- a) in manchen Fällen war eine Zuordnung zu bestimmten Schweregraden (bei Allgemeinveränderung bzw. Herdbefund) mühsam.
- b) in einigen Fällen war natürlicherweise der Abstand zwischen erstem und letztem EEG zu kurz, als daß ein Urteil über eine echt durch Krankheitsverlauf bzw. Therapie hervorgerufene Befundänderung möglich gewesen wäre.

Im einzelnen sehen die Ergebnisse der EEG-Befundauswertung folgendermaßen aus:

Tab. 4 EEG-Befunde bei Beginn und am Ende der Beobachtung

		BEI BEGINN		AM ENDE	
ALLGEMEINVERÄNDERUNG		ABS.	REL.	ABS.	REL.
FEHLEND		173	68.1	103	58.5
VORHANDEN		81	31.9	73	41.5
LEICHT	31	12.2		27	15.3
MITTEL	32	12.6		27	15.3
SCHWER	11	4.3		8	4.6
OHNE GRAD.	7	2.8	31.9	11	6.2
HERD					
FEHLEND		175	68.9	116	65.9
VORHANDEN		79	31.1	60	34.1
ANGEDEUTET	58	22.8		33	18.7
DEUTLICH	16	6.3		25	14.2
SCHWER	1	0.4		1	0.6
OHNE GRAD.	6	2.4	31.1	1	0.6
KRAMPFAKTIVITÄT					
NEIN		28	11.1	24	13.6
JA		182	71.6	117	66.5
NICHT SICHER		44	17.3	35	19.9

Bei 3 Patienten konnte aus technischen Gründen zu Beginn der Beobachtung kein EEG geschrieben werden, bei 81 Kindern (31,5 %) war über das EEG am Ende der Beobachtung keine Aussage möglich, da entweder kein 2. EEG angefertigt worden war oder eine Beurteilung aus den oben erwähnten Gründen nicht möglich bzw. sinnvoll erschien. Bei 25 Patienten liegt der Zeitraum zwischen erstem und letztem EEG unter der Frist von 1/2 Jahr, bei dem Rest der Kinder beträgt der Abstand im Minimalfall 193 Tage, im Maximalfall knapp 10 Jahre.

Wie aus Tabelle 4 ersichtlich, stieg der prozentuale Anteil von Kindern mit Allgemeinveränderungen im EEG von 31,9 % auf 41,5 % an, der Anteil von Kindern mit Herdveränderungen stieg von 31,1 % auf 34,1 % an. Krampfaktivität zeigte sich im ersten EEG bei 71,6 % aller Patienten, im zweiten EEG nur noch bei 66,5 %.

Aus diesem Verteilungsmuster der pathologischen EEG-Merkmale bei den einzelnen Patienten - wobei das jeweils zuerst angefertigte EEG mit dem letzten EEG verglichen wird - läßt sich ein ungefähres Bild des "elektroencephalographischen Therapieerfolgs" gewinnen.

3.7. Zusammenhänge zwischen EEG-Befund und Klinik

a) EEG und Alter

Hinsichtlich der Aufteilung der Allgemeinveränderungen ($\chi^2 = 16,63$; $FG^{++} = 12$; n.s. $^{+++}$) und der Herdbefunde

Fußnoten zur Erläuterung: χ^2 = CHI²-Test
++ FG = Freiheitsgrade
+++ n.s. = nicht signifikant

(χ^2 15,33; FG = 8; n.s.) im ersten EEG innerhalb der verschiedenen Altersgruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Krampfbereitschaft zeigte jedoch eine signifikante Altersabhängigkeit (χ^2 = 27,41; FG = 8; $p < 0,01$): diejenigen Patienten, die bei Beginn der Erkrankung jünger als 1/2 Jahr waren, hatten im ersten EEG häufig keine Krampfaktivität.

Eine Altersabhängigkeit der pathologischen EEG-Veränderungen im letzten EEG konnte nicht festgestellt werden ($\chi^2_{\text{Allg.-veränd.}}$ = 17,44; FG = 12; n.s./ χ^2_{Herd} = 10,54; FG = 12; n.s./ $\chi^2_{\text{Krampfber.}}$ = 13,24; FG = 12; n.s.).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwere des EEG-Befundes und dem Alter ließ sich in unserem Patientengut also nicht nachweisen.

b) EEG und Ätiologie

Ein Zusammenhang zwischen einer Krampfbereitschaft im ersten EEG und der Ätiologie der epileptischen Erkrankung konnte nicht festgestellt werden (χ^2 = 14,03; FG = 16; n.s.).

Die Kinder mit einem anamnestisch gesicherten Cerebralschaden zeigten im ersten EEG relativ häufig eine leichte Allgemeinveränderung (χ^2 = 35,53; FG = 24; p ungefähr 0,05), während im letzten EEG häufig ein angedeuteter Herdbefund zu finden war (χ^2 = 35,39; FG = 24; p ungefähr 0,05).

Im ersten EEG zeigte sich bei den Kindern, die eine Meningitis bzw. eine Encephalitis durchgemacht hatten, häufig eine schwere Allgemeinveränderung ($\chi^2 = 35,53$; FG = 24; p ungefähr 0,05), die im letzten EEG nicht mehr in diesem Maße nachweisbar war. Auch deutliche und schwere Herdbefunde fanden sich bei diesen Patienten anfänglich sehr oft ($\chi^2 = 26,13$; FG = 16; p ungefähr 0,05) ähnlich wie bei den Kindern, die postnatale Verletzungen erlitten hatten. Bei dieser letzten Patientengruppe bildete sich der Herdbefund im Laufe der Zeit zurück und die Krampfbereitschaft trat in den Vordergrund ($\chi^2 = 40,07$; FG = 24; $p < 0,05$).

Andererseits bestand bei Kindern mit Hirnmißbildungen und Hirntumoren nur selten eine Krampfbereitschaft ($\chi^2 = 40,07$; FG = 24; $p < 0,05$).

3.8. Therapieergebnisse

3.8.1. Verwendete Medikamente

Unsere Grand mal-Patienten wurden mit insgesamt 19 Medikamenten behandelt; dabei handelte es sich im einzelnen um folgende Mittel: (siehe Tabelle 5)

Wie aus der Tabelle hervorgeht, kamen - in der Reihenfolge - Comital® , Mylepsin® , Tegretal® und Suxinutin® am häufigsten zur Anwendung.

Als nicht spezifisches Antikonvulsivum wurde in einem Fall Artane® eingesetzt: man wollte die außerhalb in einem anderen Haus erfolgreich begonnene Therapie nicht ändern.

Tab. 5 Übersicht über die verwendeten Medikamente und die Verwendungshäufigkeit

MITTEL	EINSÄTZE IN MONOTHERAPIE	EINSÄTZE IN KOMB.-THERAPIE	EINSÄTZE INSGES.
1. <u>BARBITURATE UND ABKOMMLINGE</u>			
MYLEPSIN (R)	51	34	85
MALIASIN (R)	1	1	2
2. <u>HYDANTOINE</u>			
ZENTROPIL (R)	3	1	4
3. <u>BARBITURAT- HYDANTOIN - KOMBINATIONSPRÄPARATE</u>			
COMITAL (R)	162	41	203
COMITAL L (R)	2	3	5
APYDAN (R)	2	2	4
ANIRIT (R)		1	1
4. <u>SUCCINIMIDE</u>			
SUXINUTIN (R)	3	24	27
PYKNOLEPSIN (R)		1	1
PETNIDAN (R)		7	7
PETINUTIN (R)		2	2
5. <u>OXAZOLIDINE</u>			
PARADIONE (R)		2	2
6. <u>BENZODIAZEPINE</u>			
MOGADAN (R)		4	4
VALIUM (R)		7	7
7. <u>SULFONAMIDDERIVATE</u>			
OSPOLOT (R)	1	5	6
8. <u>IMINOSTILBENE</u>			
TECRETAL (R)	19	17	36
9. <u>HORMONE</u>			
CORTISON ACTH		3	3

Für eine monomedikamentöse Behandlung kam nur ein kleiner Kreis von Mitteln in Frage:

Comital[®], Comital L[®], Mylepsin[®], Tegretal[®], Zentropil[®], Suxinutin[®], Apydan[®], Maliasin[®] und Ospolot[®].

Die verwendeten Medikamentenkombinationen sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

Tab. 6 Die verwendeten Medikamentenkombinationen und ihre Verwendungshäufigkeit

	MALIASIN [®]	MYLEPSIN [®]	ZENTROPIL [®]	COMITAL [®]	COMITAL L [®]	APYDAN [®]	ANIRBIT [®]	SUXINUTIN [®]	PYKNOLEPSIN [®]	PETINDAN [®]	PETINUTIN [®]	PARADONE [®]	MOGADAN [®]	VALIUM [®]	OSPOLOT [®]	TECRETAL [®]	CORTISON
COMITAL [®]		14		3				11		1	1		1	5	1	8	
MYLEPSIN [®]			1	14				8		4	1		1		3	7	
TECRETAL [®]			7	8						1							
SUXINUTIN [®]		8		11		2						1	1	1			2

Folgende 3-fach-Kombinationen wurden verwendet:

1. Comital[®] + Mylepsin[®] + Suxinutin[®] 2 Mal
2. Comital[®] + Ospolot[®] + Suxinutin[®] 2 Mal
3. Mylepsin[®] + Pyknolepsin[®] + Valium[®] 1 Mal
4. Mylepsin[®] + Mogadan[®] + Valium[®] 1 Mal

5. Mylepsin[®] + Suxinutin[®] + Paradione[®] 2 Mal
6. Tegretal[®] + Petnidan[®] + Maliasin[®] 1 Mal

Die Dauer der Therapie erstreckte sich über einen Zeitraum von minimal 2 Tagen bis maximal 3582 Tagen. Bei 72 Kindern war die Dauer der Therapie kürzer als 1/2 Jahr.

3.8.2. Therapieerfolg

Der Therapieerfolg wurde gemessen an der Abnahme der Anfallshäufigkeit am Ende der Beobachtung gegenüber der Anfallshäufigkeit zu Beginn der Beobachtung.

Bei den beurteilbaren 185 Kindern (vereinbarungsgemäß eine Therapiedauer von mindestens 6 Monaten vorausgesetzt) sieht das Ergebnis folgendermaßen aus:

Tab. 7a Therapieerfolg

	ZAHL DER KINDER	
	ABSOLUT	RELATIV
WENIGEND GEBESSERT	85	45.9 %
DEUTLICH GEBESSERT	77	41.6 %
LEICHT GEBESSERT	15	8.1 %
NICHT GEBESSERT	5	2.7 %
VERSCHLECHTERT	3	1.7 %
	n = 185	100.0 %

Wenn man den Therapieerfolg innerhalb dieser Gruppe von 185 Kindern nach den international üblichen Kriterien einteilt, sieht die Verteilung wie folgt aus:

Tab. 7b Therapieerfolg

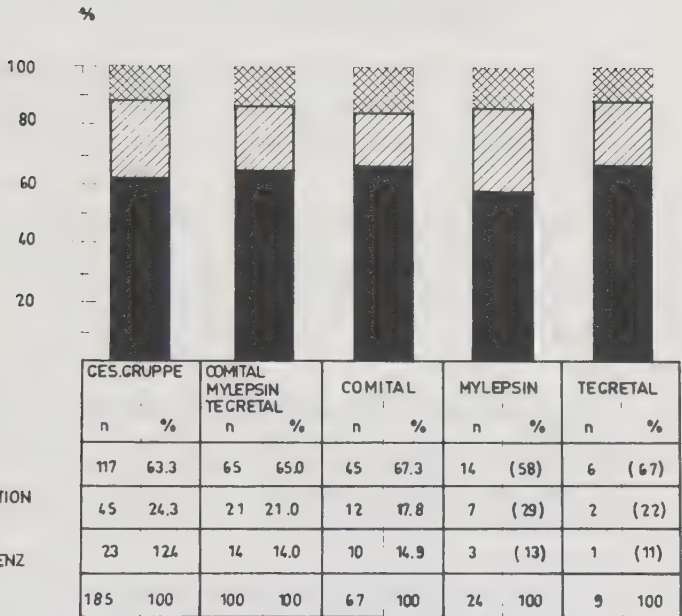
	ZAHL DER KINDER	
	ABSOLUT	RELATIV
1. ANFALLSFREIHEIT	117	63.3 %
2. ANFALLSREDUKTION UM MIN. 50 %	45	24.3 %
3. BESSERUNG UM WENIGER ALS 50% BZW. THERAPIERESISTENZ	23	12.4 %
	185	100.0 %

In einer vergleichenden Gesamtübersicht stellt sich der Therapieerfolg so dar: (siehe Abb. 5)

3.8.3. Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und klinischen Daten

Nach unseren Ergebnissen ist der Therapieerfolg nicht abhängig vom Alter der Patienten am Anfang der Beobachtung; auch das Geschlecht spielt keine entschei-

Abb. 5 Therapieerfolg



dend beeinflussende Rolle ($X^2 = 12,21$; FG = 12; n.s.).

Auch die Dauer der Therapie hatte keinen Einfluß auf den Therapieerfolg ($X^2 = 3,81$; FG = 2; n.s.); bemerkenswerterweise waren auch die Ätiologie ($X^2 = 6,13$; FG = 8; n.s.) und die Anfallshäufigkeit zu Beginn der Beobachtung ($X^2 = 13,93$; FG = 10; n.s.) nicht

von entscheidender Bedeutung.

3.8.4. Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und Elektrencephalogramm

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den elektrencephalographischen Befunden und dem klinischen Therapieerfolg fand sich nicht.

Korrelation zwischen Therapieerfolg und erstem EEG

Allgemeinveränderung ($X^2 = 0,21$; FG = 1; n.s.)

Herdbefund ($X^2 = 0,48$; FG = 1; n.s.)

Krampftätigkeit ($X^2 = 4,18$; FG = 2; n.s.)

Korrelation zwischen Therapieerfolg und letztem EEG

Allgemeinveränderung ($X^2 = 1,61$; FG = 2; n.s.)

Herdbefund ($X^2 = 2,13$; FG = 2; n.s.)

Krampftätigkeit ($X^2 = 5,85$; FG = 2; n.s.)

Auch zwischen den durch Therapie anfallsfrei gewordenen Patienten und der Krampftätigkeit im letzten EEG bestand kein statistisch zu sichernder Zusammenhang ($X^2 = 7,03$; FG = 4; n.s.).

3.8.5. Dosierung der verwendeten Medikamente

Über die Dosierung der verwendeten Medikamente gibt Tabelle 8 Auskunft.

Bei den angegebenen Dosierungen handelt es sich um mittlere Tagesdosierungen, d.h. in verschiedenen Altersstufen wurden die durchschnittlichen Tagesdosierungen (in Tabletten bzw. mg pro kg Körpergewicht)

errechnet und daraus wiederum wurde der Mittelwert bestimmt.

Tab. 8 Dosierung der verwendeten Antikonvulsiva
(es handelt sich um Durchschnittswerte)

MEDIKAMENT	TABLETTEN PRO KG KÖRPER GE- WICHT U. TAG	MG PRO KG KÖRPERGEWICHT U. TAG
MALIASIN [®]		15
MYLEPSIN [®]		20.35
ZENTROPIL [®]		6.2
COMITAL [®]	0.1097	5.48 DIPHENYLHYDANTOIN 10.97 PROMINAL [®]
COMITAL L [®]	0.094	4.70 DIPHENYLHYDANTOIN 4.70 PROMINAL [®] 4.70 LUMINAL [®]
APYDAN [®]	0.085	5.95 DIPHENYLHYDANTOIN 2.97 PHENYLÄTHYLBAR- BITURSAURE
SUXINUTIN [®]		37.7
PETNIDAN [®]		40.3
PARADIONE [®]		51.0
MOGADAN [®]		0.39
VALIUM [®]		0.36
OSPOLOT [®]		12.10
TEGRETAL [®]		20.82

3.8.6. Nebenwirkungen der antikonvulsiven Therapie

Die Nebenwirkungen der heute gebräuchlichen Antikonvulsiva sind aus Tab. 1 Seite 6 ersichtlich.

Die Quote an Nebenwirkungen der antikonvulsiven Therapie unserer Grand mal-Patienten belief sich auf 28,5 % Die Aufteilung auf die verschiedenen Präparate sieht folgendermaßen aus: (siehe Tab. 9)

Welche Nebenwirkungen im einzelnen die verwendeten Antikonvulsiva hatten, zeigt Tab. 10.

Die Gesamthäufigkeiten der Nebenwirkungen liegen in dieser Tabelle zum Teil höher als in der letzten Tabelle: manche Antikonvulsiva hatten bei demselben Patienten mehrere Nebenwirkungen.

Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen waren also

1. Gingivahyperplasie (26 Mal, davon 24 Mal durch Comital[®])
2. Eosinophilie (22 Mal) und
3. gastrointestinale Erscheinungen wie z.B. Erbrechen, Diarrhoe und Obstipation (22 Mal).

Tab. 9 Aufteilung der Nebenwirkungen auf die verschiedenen Antikonvulsiva

MEDIKAMENT	THERAPIEEINSÄTZE INSGESAMT	THERAPIEEINSÄTZE MIT NEBENWIRKUNGEN	
		ABSOLUT	RELATIV
COMITAL [®]	n = 203	68	33.5 %
MYLEPSIN [®]	n = 85	18	21.2 %
TECRETAL [®]	n = 36	14	38.9 %
SUXINUTIN [®]	n = 27	4	14.8 %
COMITAL L [®]	n = 5	1	20.0 %
APYDAN [®]	n = 4	2	50.0 %
MALIASIN [®]	n = 2	1	50.0 %
ZENTROPIL [®]	n = 4	2	50.0 %
PETNIDAN ^R	n = 7	1	14.3 %
MOCADAN ^R	n = 4	1	25.0 %

OHNE NEBENWIRKUNGEN BLIEBEN FOLGENDE MEDIKAMENTE:

OSPOLOT ^R	n = 6	
PARADIONE ^R	n = 2	
VALIUM ^R	n = 7	
	n = 392	112 28.5 %

Tab. 10 Nebenwirkungen der verwendeten Antikonvulsiva und Aufschlüsselung der Nebenwirkungen:

- 1 = allergisches Exanthem
- 2 = überstarke Ataxie
- 3 = überstarke Schläfrigkeit
- 4 = Gingivahyperplasie
- 5 = psychische Veränderungen
- 6 = Eosinophilie über 10 %
- 7 = Leukozytendepression unter 2000 pro mm³
- 8 = gastrointestinale Erscheinungen

MEDIKAMENT	NEBENWIRKUNGEN								INSGESAMT
	1	2	3	4	5	6	7	8	
COMITAL ^R	6	10	8	24	3	12	5	8	76
MYLEPSIN ^R		2	3		4	2		7	18
TECRETAL ^R	4	3				4	3	2	16
SUXINUTIN ^R			1			1		2	4
COMITAL L ^R						1	1		2
APYDAN ^R				1		1		1	3
MALIASIN ^R						1			1
ZENTROPIL ^R			1	1					2
PETRIDAN ^R							1		1
MOCADAN ^R							1		1
	10	15	13	26	7	22	9	22	124

3.8.7. Verträglichkeit der Antikonvulsiva

Eine antikonvulsive Therapie wird nicht von jedem Patienten gleich gut vertragen: die individuelle Toleranz ist sehr unterschiedlich sowohl hinsichtlich des Medikaments als auch hinsichtlich der Dosierung. Die Tatsache, wie oft ein Mittel in der Dosis reduziert bzw. abgesetzt werden mußte, läßt Rückschlüsse auf die Verträglichkeit zu.

Deshalb folgende tabellarische Zusammenstellung der Therapiekonsequenzen der in unserer Untersuchung am häufigsten verwendeten Antikonvulsiva:

Tab. 11 Verträglichkeit der in unserer Untersuchung am häufigsten verwendeten Antikonvulsiva

MEDIKAMENTE	OHNE KONSE- QUENZ BEIHE- HALTEN		IN DER DOSIS REDUZIERT		MED. WEGEN DER NW ABGESETZT.		MED. AUS ANDEREN GRÜNDEN ABGESETZT	
	ABS.	REL.	ABS.	REL.	ABS.	REL.	ABS.	REL.
COMITAL®	144	70.9	8	3.9	24	11.8	27	13.3
MYLEPSIN®	72	84.7	3	3.5	4	4.7	6	7.1
TEGRETAL®	20	55.6	5	13.9	5	13.9	6	16.7
SUXINUTIN®	21	77.8			1	3.7	5	18.5

Die Tabelle zeigt die besonders gute Verträglichkeit des Mylepsin[®]: nur in 11,8 % der Fälle mußte Mylepsin[®] abgesetzt werden, davon in 4,7 % der Fälle wegen zu starker Nebenwirkungen. Bei Suxinutin[®] fällt auf, daß es nie in der Dosis reduziert werden mußte; wenn man zum Absetzen gezwungen war, dann fast immer aus Gründen des Therapieversagens.

Nach unseren Erfahrungen scheint das Tegretal[®] das Antikonvulsivum zu sein, das am schlechtesten vertragen wird: in 14 % der Fälle war man zu einer Reduzierung der Dosis gezwungen, genausooft mußte es sogar abgesetzt werden.

Was die Verträglichkeit angeht, nimmt das Comital[®] zwischen dem Mylepsin[®] und dem Tegretal[®] eine Zwischenstellung ein.

3.8.8. Vergleich der mit Comital[®], Mylepsin[®] und Tegretal[®] behandelten Patienten

Für statistische Berechnungen - in unserem Fall mit der Fragestellung nach dem Therapieerfolg - sind einigermaßen umfassende und vergleichbare Kollektive notwendig.

Das Studium der Häufigkeitsverteilung der verwendeten Antikonvulsiva und deren Kombinationen in Tab. 5 und Tab. 6 macht deutlich, daß für unsere Zwecke nur der Vergleich der mit Comital[®], Mylepsin[®] oder Tegretal[®] monotherapeutisch behandelten Patienten statistisch vertretbar erscheint.

Die restlichen der Fallzahl nach in Frage kommenden Gruppen (z.B. die mit Suxinutin[®] behandelten Patienten n = 27 oder die Patientengruppen, die mit den Kombinationen Comital[®] + Mylepsin[®] n = 14 bzw. Comital[®] + Suxinutin[®] n = 11 behandelt wurden) werden durch die weniger als 1/2 Jahr dauernde Therapiedauer noch mehr dezimiert und limitiert.

Aus der nachstehenden Tabelle geht hervor, wie oft die Antikonvulsiva Comital[®], Mylepsin[®] und Tegretal[®] allein bzw. in Kombination angewandt wurden.

Tab. 12 Art und Häufigkeit der Therapieeinsätze von Comital[®], Mylepsin[®] und Tegretal[®]
 Schlüssel: 1 = allein gegeben
 2 = 2-er Kombination
 3 = 3-er Kombination
 4 = allein + 2-er Kombination
 5 = allein + 3-er Kombination
 6 = 2-er Kombination + 3-er Kombination
 7 = allein + 2-er Kombination + 3-er Kombination

MEDIKAMENT	ALLEIN	IN KOMBINATION					
		1	2	3	4	5	6 7
COMITAL [®]	162	10		26		1	2
MYLEPSIN [®]	51	20	2	9		3	
TEGRETAL [®]	19	14		2		1	

Auch in der Dauer der Therapie unterschieden sich die drei Medikamente:

Im Minimalfall betrug die Therapiedauer bei allen drei Antikonvulsiva weniger als eine Woche; im Maximalfall dauerte die Therapie mit Comital[®] 512 Wochen, mit Mylepsin[®] 426 Wochen und mit Tegretal[®] 286 Wochen.

Monotherapeutisch über einen Zeitraum von mindestens 1/2 Jahr wurden mit Comital[®] 67 Patienten behandelt, mit Mylepsin[®] 24 Patienten und mit Tegretal[®] 9 Patienten. Für statistische Berechnungen ergibt sich somit ein Gesamtkollektiv von genau 100 Patienten:

Comital[®] - behandelte Patienten $n = 67$

Mylepsin[®] - behandelte Patienten $n = 24$

Tegretal[®] - behandelte Patienten $n = 9$

$n = 100$

Bei diesen 100 Patienten handelt es sich also um jeweils monotherapeutisch behandelte Patienten mit einer Therapiedauer von mindestens 1/2 Jahr.

Dieses Kollektiv wurde nun mit mehreren anderen Merkmalen auf signifikante Merkmalsunterschiede geprüft.

3.8.8.1. Therapieerfolg

Zwischen den Medikamenten Comital[®], Mylepsin[®] und Tegretal[®] konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Therapieerfolgs festgestellt werden ($\chi^2 = 1,47$; $FG = 4$; n.s.).

Tab. 13 Vergleich des Therapieerfolgs von Comital[®],
Mylepsin[®] und Tegretal[®] bei 100 Patienten

THERAPIE- ERFOLG		M E D I K A M E N T E			ZUSAMMEN
		COMITAL [®]	MYLEPSIN [®]	TEGRETAL [®]	
WEITGEHENDE BESSERUNG	BEOBACHTET	30	8	4	42.0
	ERWARTET	28.1	10.1	3.8	
DEUTLICHE BESSERUNG	BEOBACHTET	27	13	4	44.0
	ERWARTET	29.5	10.6	4.0	
BESSERUNG UM WENIGER ALS 50% BZW. THERAPIERESISTENZ	BEOBACHTET	10	3	1	14.0
	ERWARTET	9.4	3.4	1.3	
	ZUSAMMEN	67.0	24.0	9.0	100.0

Dies Ergebnis schließt aber aus den eingangs geschilderten Gründen nicht aus, daß sich die Medikamente bei einem kontrollierten Versuch hinsichtlich ihres Behandlungserfolgs unterscheiden könnten, da das Umsetzen von der Erstmedikation mit Comital[®] auf Mylepsin[®] oder Tegretal[®] innerhalb der ersten 4 Wochen möglicherweise aus Gründen erfolgte, die den Therapieerfolg selbst beeinflussen, wie etwa die Unwirksamkeit des ersten Medikamentes. Ein nicht signifikanter Unterschied könnte dann dadurch bedingt sein, daß die bessere Wirksamkeit eines Präparates die schlechtere Therapierbarkeit einer Anfallsform kompensiert.

In den Klassifizierungen des Therapieerfolgs "weitgehende Besserung" und "deutliche Besserung" sind die anfallsfreien Patienten enthalten:

von den 67 Comital[®]-Patienten blieben 45 anfallsfrei, von den 24 Mylepsin[®]-Patienten 14 und von den 9 Tegretal[®]-Patienten blieben 6 ohne Anfälle.

Wie schon bei dem Gesamtkollektiv war auch in diesem Falle - für alle drei Medikamente geltend - eine Abhängigkeit des Therapieerfolgs vom Alter zu Beginn der Beobachtung nicht festzustellen ($X^2_{\text{Comital}} = 6,19$; $FG = 8$; n.s. / $X^2_{\text{Mylepsin}} = 1,71$; $FG = 6$; n.s. / $X^2_{\text{Tegretal}} = 7,90$; $FG = 4$; n.s.).

Auch eine Geschlechtsabhängigkeit des Therapieerfolgs ließ sich statistisch nicht sichern ($X^2_{\text{Comital}} = 1,22$; $FG = 2$; n.s. / $X^2_{\text{Mylepsin}} = 1,63$; $FG = 2$; n.s. / $X^2_{\text{Tegretal}} = 2,92$; $FG = 2$; n.s.).

In ähnlicher Weise negativ verlief eine Prüfung der Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der mittleren Tagesdosis während der gesamten Therapiedauer ($X^2_{\text{Comital}} = 2,55$; $FG = 8$; n.s. / $X^2_{\text{Mylepsin}} = 10,45$; $FG = 8$; n.s. / $X^2_{\text{Tegretal}} = 10,12$; $FG = 8$; n.s.).

3.8.8.2. Alter

Statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Altersverteilung innerhalb der drei Patientenkollektive wurden nicht gefunden ($X^2 = 2,67$; $FG = 2$; n.s.).

3.8.8.3. Beobachtungs- bzw. Therapiedauer

Beobachtungs- und Therapiedauer zeigten bei den drei Patientenkollektiven signifikante Unterschiede ($\chi^2_{\text{Beob.-dauer}} = 12,23$; FG = 4; $p=0,05$ / $\chi^2_{\text{Ther.-dauer}} = 12,01$; FG = 4; $p=0,05$): beide Zeiträume waren bei den mit Mylepsin-behandelten Patienten häufig kürzer als 1 Jahr; die mit Tegretal-behandelten Patienten standen häufig länger als 3 Jahre in Beobachtung und unter Therapie.

3.8.8.4. Anfallshäufigkeit

Die Anfallshäufigkeit zu Beginn der Erkrankung zeigte keine medikamentenspezifische Abhängigkeit ($\chi^2 = 1,58$; FG = 4; n.s.).

Bezüglich der Anfallshäufigkeit am Ende der Beobachtung fanden sich zwischen den 3 Gruppen signifikante Unterschiede: unter einer Mylepsin-Behandlung hatten die Patienten besonders häufig noch mehr als 1 Anfall pro Woche ($\chi^2 = 10,12$; FG = 4; $p < 0,05$).

3.8.8.5. Elektrencephalogramm

Die Häufigkeitsverteilung der pathologischen EEG-Merkmale zeigte keine medikamentenspezifischen Unterschiede - weder in der ersten EEG-Ableitung noch in der zweiten.

1. EEG	χ^2		
	$\chi^2_{\text{Allg.-veränd.}}$	=	0,50; FG = 2; n.s.
	$\chi^2_{\text{Herdveränd.}}$	=	3,45; FG = 2; n.s.
	$\chi^2_{\text{Krampfbereitschaft}}$	=	0,82; FG = 2; n.s.

2. EEG	χ^2	Allg.-veränd. =	0,82; FG = 2; n.s.
	χ^2	Herdveränd. =	0,91; FG = 2; n.s.
	χ^2	Krampfbereitschaft =	0,84; FG = 2; n.s.

Daraus ergibt sich, daß die Therapie auf das EEG nicht unterschiedlich gewirkt hat, so daß bei anfänglich gleicher EEG-Veränderung in den 3 Gruppen diese nach Behandlung unterschiedlich häufig wäre.

3.8.8.6. Nebenwirkungen

Bei keinem der 3 Medikamente konnte eine Abhängigkeit der Nebenwirkungen vom Alter festgestellt werden.

$$\chi^2_{\text{Comital}}^{\text{®}} = 3,64; \text{FG} = 4; \text{n.s.}$$

$$\chi^2_{\text{Mylepsin}}^{\text{®}} = 6,32; \text{FG} = 3; \text{n.s.}$$

$$\chi^2_{\text{Tegretal}}^{\text{®}} = 3,38; \text{FG} = 6; \text{n.s.}$$

Auch eine Abhängigkeit der Nebenwirkungen von der mittleren Tagesdosis ließ sich statistisch nicht sichern.

$$\chi^2_{\text{Comital}}^{\text{®}} = 3,92; \text{FG} = 4; \text{n.s.}$$

$$\chi^2_{\text{Mylepsin}}^{\text{®}} = 5,90; \text{FG} = 4; \text{n.s.}$$

$$\chi^2_{\text{Tegretal}}^{\text{®}} = 8,67; \text{FG} = 8; \text{n.s.}$$

4. DISKUSSION

Das Ziel dieser Arbeit sollte es sein, die Therapie der Grand mal-Epilepsie an dem Krankengut der Universitätskinderklinik Mainz aus den Jahren 1965 - 1969 im einzelnen aufzuzeigen und zu differenzieren: insbesondere sollte der Therapieerfolg näher untersucht werden.

4.1. Krankengut

Entsprechend den Literaturangaben (DOOSE (14), WIEDEMANN (75)) sind auch in unserem Krankengut die Knaben leicht überwiegend (56 % zu 44 %). Aus der Abb. 3 gehen die zwei Manifestationsmaxima des kindlichen Grand mal hervor: das Kleinkindesalter und die Präpubertät bzw. Pubertät (DOOSE (16)).

DOOSE (18) unterscheidet pathogenetisch drei eigene Gruppen der centrencephalen Grand mal-Epilepsie:

1. knabenwendige, prognostisch günstige Form, die meist mit Fieberkrämpfen beginnt
2. mädchenwendige prognostisch ungünstige Form, bei der die großen Anfälle häufig afebril einsetzen
3. centrencephale Grand mal-Epilepsie, die primär oder sekundär mit Herdsymptomen einhergeht: sie hat die schlechteste Prognose.

Eine solche Andro- bzw. Gynäkotropie der Grand mal-Epilepsie innerhalb mancher Altersstufen konnte in unserem Kollektiv nicht festgestellt werden: für uns stand allerdings auch weniger der Krankheitsverlauf im Vordergrund als vielmehr die Therapie.

Schon aus dieser differenzierten Untergliederung des kindlichen Grand mal wird klar, daß es sich bei dieser Form von Anfallsleiden nicht um eine Krankheitseinheit handelt, wenn auch der klassische große tonisch-klonische Anfall phänotypisch ziemlich uniform abläuft. Eben weil er das Symptom sehr verschiedener Epilepsieformen sein kann, bereitet jedoch die Diagnosestellung in vielen Fällen Schwierigkeiten. Der speziell das Kindesalter betreffende, im Laufe der Entwicklung häufig wechselnde Anfallscharakter erschwert obendrein die Differentialdiagnose. Im übrigen ist zu bedenken, daß im routinemäßigen Kliniksbetrieb die Therapie bei den ärztlichen Bemühungen gegenüber einer streng wissenschaftlichen differentialdiagnostischen Abklärung oft im Vordergrund steht.

Die Probleme einer Auswahl eines "reinen" Grand mal-Patientengutes im Rahmen einer derartigen retrospektiven Studie erscheinen unter diesen Aspekten ganz einleuchtend.

4.2. Ätiologie

DOOSE und Mitarb. (13) und STEINBRECHER (69) wiesen auf die Schwierigkeiten der Bewertung ätiologischer Faktoren, besonders der Bewertung anamnestischer Angaben über genetische Fragestellungen hin. Bei 38 Kindern unseres Kollektivs lag nach anamnestischen Angaben eine familiäre Anfallsbereitschaft vor: mit diesem Prozentsatz von 15 % stimmen unsere Ergebnisse mit den Werten DOOSE's überein, der dem Erbfaktor lediglich die Bedeutung eines fakultativen ätiologischen Moments beimisst, "das bei sogenannten genuinen

wie bei eindeutigen residualen Epilepsien in gleichem relativ geringem Maße (10 - 20 %) eine Rolle spielt" (DOOSE (8)).

Nach den neuesten genetischen Forschungen darf man aber annehmen, daß anlagebedingte Faktoren für die Ätiologie der epileptischen Anfallsleiden doch eine größere Rolle spielen, als man es ursprünglich angenommen hatte (METRAKOS und METRAKOS (59, 60), v. HEDENSTRÖM und SCHORSCH (33), DOOSE und Mitarb. (17), KOCH (45)). Diese Erkenntnis steht nur in scheinbarem Widerspruch zu der Tatsache, daß mit dem Fortschritt in der Epilepsie-Diagnostik immer mehr organische Ursachen der Anfallsleiden gefunden wurden: "die Feststellung einer nur geringen klinischen Manifestationsrate bei genetisch determinierter Krampfbereitschaft verlangt geradezu den Nachweis von Realisationsfaktoren, die am ehesten im Bereich organischer Hirnschäden zu suchen sind" (DOOSE (16)).

Das Verhältnis von genuinen zu symptomatischen Grand mal-Formen betrug in unserem Kollektiv 42 % : 58 %. Die von JANZ (40) angegebene Relation von 75 % : 25 % bezog sich auf ein Patientengut, das zum großen Teil aus Erwachsenen bestand: hier überwog die Zahl der genuinen Epilepsien bei weitem.

Zu ungefähr 1/6 waren bei unseren 257 Kindern Meningitiden und Encephalitiden an der Gesamtheit aller organischer Ursachen der Grand mal-Epilepsie beteiligt. Auch RETT (66) betonte, daß sehr viele Kinder die in der frühkindlichen Entwicklungsphase eine Meningitis oder eine Encephalitis durchgemacht haben, im weiteren Verlauf ihres Lebens Krämpfe bekommen.

Teilt man die zu Anfällen führenden Schäden in fetale, perinatale, postnatale und stoffwechselbedingte ein, so läßt sich der jeweilige Prozentsatz heute noch nicht sicher abschätzen, doch scheint gesichert zu sein, daß perinatale und geburtsstraumatische Schäden maßgeblich beteiligt sind: bei 65 Kindern (25,3 %) konnte als Ursache ihrer Grand mal-Epilepsie ein frühkindlicher Cerebralschaden nachgewiesen werden.

Erstaunlich hoch war weiterhin die Quote an Verletzungen bzw. Unfällen, die ursächlich für das entstandene Krampfleiden verantwortlich waren: dies war bei 15 Kindern (5,8 % aller in Frage kommender Ursachen) der Fall.

Im Sinne einer Epilepsie - bzw. Anfallsprophylaxe wäre es also angebracht, regelmäßige EEG-Kontrollen durchzuführen insbesondere

1. bei Kindern, die in der frühkindlichen Entwicklungsphase eine Encephalitis bzw. eine Meningitis durchgemacht haben;
2. bei allen Kindern, die ein schweres Hirntrauma erlitten haben;
3. nach allen Geburten, die den Verdacht einer Hirnschädigung aufkommen ließen.

4.3. Therapie und Therapieerfolg

Die medikamentöse Therapie der Epilepsie, speziell auch der Grand mal-Epilepsie ist ein vielbeforschtes Gebiet: in zahlreichen Publikationen wurden die Ergebnisse festgehalten. Die bei weitem überwiegende Zahl der Arbeiten versucht nachzuweisen, wie ein bestimmtes Antikonvulsivum bei den verschiedenen An-

fallsformen wirkt. Wir begingen nun den umgekehrten Weg und wollten herausfinden, wie die verschiedenen Antikonvulsiva bei einem bestimmten Anfallstyp wirken.

In dieser veränderten Ausgangssituation liegen die Schwierigkeiten der Arbeit. Hierzu seien einige der Probleme erörtert.

1. Für eine gezielte Grand mal-Therapie kommen vier Gruppen von Antikonvulsiva in Frage (DOOSE (14), JANZ (37, 38), BAMBERGER und MATTHES (1, 2), MATTHES u. Mitarb. (53, 54, 55, 57)):
 - a) Barbiturate
 - b) Pyrimidine
 - c) Hydantoine
 - d) Carbamazepin

Neben den Praeparaten, die die reinen Wirkstoffe enthalten, sind noch sehr viele Kombinationspraeparate auf dem Markt.

Die Wahl des einzelnen Antikonvulsivums oder ihrer Kombination erfolgt nicht nach einem starren Schema unter Berücksichtigung von Klinik und Elektrencephalogramm; die antikonvulsive Therapie besteht vielmehr in einem vorsichtigen Herantasten an das bestwirksame Praeparat. Die Toleranzbreite für die einzelnen Antiepileptika ist individuell sehr unterschiedlich.

Diese Gegebenheiten haben zur Folge, daß in praxi häufig ein Wechsel des Antikonvulsivums vorgenommen werden muß und in sehr vielen Fällen ein poly-medikamentöses Vorgehen unumgänglich ist.

So ist auch in unserem Fall die Therapie sehr mannigfaltig: insgesamt kamen 19 Medikamente zur Anwendung und 34 verschiedene Medikamentenkombinationen. Ein Vergleich der Wirksamkeit aller dieser verschiedenen Therapieformen wird dadurch nahezu unmöglich.

2. Die Voraussetzungen für einen echten Vergleich des Erfolgs verschiedener Therapieformen sind in unserem Falle nicht ganz erfüllt: unsere Therapie wurde grundsätzlich mit Comital[®] begonnen und erst bei Therapieversagen oder Auftreten von Unverträglichkeitserscheinungen bzw. störender Nebenwirkungen wurde auf eine andere Therapieform umgestellt. Diese Voraussetzungen lassen also die Antikonvulsiva Mylepsin[®] und Tegretal[®] zu Mitteln zweiter und dritter Wahl werden. Ein Vergleich der Häufigkeiten der Therapieeinsätze der drei Medikamente bestätigt dies: Comital[®] wurde 203 Mal angewandt, Mylepsin[®] 85 Mal und Tegretal[®] 36 Mal.

Interessant erscheint in diesem Zusammenhang eine Studie, die von v. HARNACK und VENZKE (31) ausgearbeitet wurde; sie stellten 75 deutschen Kliniken die Frage, welche Medikamente bei bestimmten Krankheiten angewandt werden und welches davon jeweils als Mittel der ersten Wahl gilt. Für die Grand mal-Epilepsie fanden sie folgende Ergebnisse (nur die im Vergleich zu unserer Therapie interessanten Antikonvulsiva seien hier erwähnt):

<u>Primidon (Mylepsin[®])</u>	74	(61)
Phenytoin (Zentropil [®])	70	(44)

<u>Carbamazepin (Tegretal[®])</u>	69	(11)
Sulthiam (Ospolot [®])	41	(1)
Maliasin [®]	11	(2)
Mogadan [®]	4	(0)
<u>Comital[®]</u>	31	(7)
Apydan [®]	26	(3)

Die erste Zahl gibt an, in wieviel Kliniken (insgesamt 75) das Medikament überhaupt angewendet wird; die zweite Zahl (in Klammern) gibt an, in wievielen Kliniken das Medikament als Mittel der ersten Wahl gilt.

Die Universitätskinderklinik Mainz war also zum Zeitpunkt dieser Untersuchung eine der 7 Kliniken, in denen Comital[®] bei der Grand mal-Therapie das Mittel der ersten Wahl darstellte.

Wie schon obige Aufstellung zeigt, gehen eben die Meinungen über die beste Art der antikonvulsiven Therapie relativ weit auseinander. Nicht nur die Entscheidung über das Mittel erster Wahl ist umstritten, sondern auch die Entscheidung über die Frage, ob mit reinen Wirkstoffen therapiert werden soll (JANZ (39), MATTHES (53, 55), STEPHAN (70)) oder mit Kombinationspraeparaten (ERDMANN (22), WUNDERLICH (76, 77)). Durch diese kliniksintern - von Klinik zu Klinik oft unterschiedlich - festgelegten Richtlinien der Therapie wird ein Vergleich zwischen den einzelnen Therapieformen problematisch.

Es bleibt also festzuhalten, daß ein großer Teil unserer mit Mylepsin[®] und Tegretal[®] behandelten

Patienten zunächst einmal auf Comital® eingestellt worden waren; dadurch, daß wir nur Medikationen, die sich über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen erstreckten, erfaßten, bleibt diese Phase der Einstellung für die Beurteilung hinsichtlich des Therapieerfolgs unwesentlich. Somit ist eine sichere Zuordnung des Therapieerfolgs zu einem bestimmten Präparat gewährleistet.

Um einen reellen Überblick über den jeweiligen Therapieerfolg zu erhalten, setzten wir eine Therapie-dauer von mindestens 6 Monaten voraus.

In einer Gesamtübersicht stellt sich der Therapieerfolg folgendermaßen dar:

Tab. 14 Therapieerfolg

	GESAMT - GRUPPE		GESAMTGRUPPE COMITAL® TEGRETAL® MYLEPSIN®		COMITAL®		MYLEPSIN®		TEGRETAL®	
	ABS.	REL.	ABS.	REL.						
ANFALLSFREI	117	63.3	65	65.0	45	67.3	14	(58)	6	(67)
ANFALLSREDUKTION UM MINDESTENS 50 %	45	24.3	21	21.0	12	17.8	7	(29)	2	(22)
BESSERUNG UM WENIGER ALS 50%, BZW. THERAPIERESISTENZ	23	12.4	14	14.0	10	14.9	3	(13)	1	(11)
	185		100		67		24		9	

() n < 30

PROZENTWERTE NUR DES VOLLSTÄNDIGEN VERGLEICHS WEGEN AUFGEFÜHRT.

4.3.1 Therapieerfolg bei dem Gesamtkollektiv

In obiger Übersicht bezieht sich der Therapieerfolg bei dem Gesamtkollektiv ausschließlich auf die gut beurteilbaren Patienten (185 = 100 %).

Unsere Ergebnisse einer langjährigen Grand mal-Therapie stimmen im Hinblick auf die Anfallsfreiheit mit den Angaben in der Literatur überein (DOOSE (14), BAMBERGER und MATTHES (1), JANZ (39, 40)); mit einer Quote von 63 % anfallsfreien Patienten sind sie sogar als recht gut zu bezeichnen.

Das Alter bei Beginn der Erkrankung hatte ebensowenig Einfluß auf den Therapieerfolg wie das Geschlecht. Bemerkenswerterweise spielte dabei auch die Dauer der Therapie keine Rolle.

Nach unseren Ergebnissen lassen sich aus der Anfallsfrequenz vor Einsetzen der Therapie keine prognostischen Schlüsse auf den weiteren Verlauf der Erkrankung ziehen. Im Gegensatz dazu fanden ZENKER und Mitarb. (78) in ihren Untersuchungen heraus, daß Verlaufsformen, bei denen vor Eintritt der Anfallsfreiheit die Anfälle häufig aufgetreten waren, günstiger zu beurteilen sind als solche mit geringer Anfallsfrequenz.

Auch die Ätiologie der Grand mal-Epilepsie wirkte sich in unserem Patientengut nicht auf den Therapieerfolg aus. Weder eine anamnestisch nachgewiesene erbliche Disposition noch eine sichere cerebrale Vorschädigung hatten einen Einfluß auf das Ansprechen der antikonvulsiven Therapie.

4.3.2. Wirkungsvergleich von Comital[®], Mylepsin[®] und Tegretal[®]

Nach den obigen Ausführungen scheint uns ein Vergleich der Wirksamkeit der drei Antikonvulsiva Comital[®], Mylepsin[®] und Tegretal[®] möglich, zumal hinsichtlich der Indikationsstellung keine wesentlichen Unterschiede gemacht wurden: man kann nicht sagen, daß z.B. die "leichten Fälle" mit Comital[®] behandelt wurden und bei den "hartnäckigen Fällen" Mylepsin[®] eingesetzt wurde.

Comital[®] ist ein mit Prominal[®] kombiniertes Diphenylhydantoinpräparat. Durch die Kombination dieser beiden pharmakologisch verschieden angreifenden Medikamentengruppen läßt sich eine antikonvulsive Wirkung erzielen, die die Wirkung der Einzelkomponenten übertrifft (KETZ und BOROFFKA (43), WUNDERLICH (77)). Von 67 ausschließlich mit Comital[®] behandelten Patienten blieben 45 anfallsfrei (67 %). Unter einer Mylepsin[®]-Medikation blieben von 24 Patienten 14 (58 %) anfallsfrei, unter Tegretal[®] von 9 Patienten 6. Ein statistisch signifikanter Wirkungsunterschied besteht zwischen diesen drei Medikamenten nicht. Auf den ersten Blick schneidet Comital[®] am besten ab; bei den anderen Kollektiven sind die Fallzahlen jedoch zu gering, als daß ein endgültiges Urteil gefällt werden könnte. Im Vergleich mit den Literaturangaben (JANZ (38, 40), GIBBS und STAMPS (28), VASCONCELOS (72), HANEKE (29,30), FICHSEL und HEYER (23), WUNDERLICH (77), DOYLE und LIVINGSTON (19), LIVINGSTON und PETERSEN (50)) sind unsere Ergebnisse recht gut; vor allem in der Comital[®]- und Tegretal[®]-Gruppe liegt die Erfolgsquote sehr hoch.

JANZ (39) glaubt, daß man mit Tegretal[®] bei reinen Grand mal-Epilepsien in 62 % Anfallsfreiheit erzielen kann. Wahrscheinlich spielt jedoch die Dauer der Therapie eine bedeutende Rolle für den Therapieerfolg; die Tegretal[®]-Patienten, bei denen die Ergebnisse sehr gut sind, standen alle sehr lange - häufig länger als 3 Jahre - unter dieser Medikation. Andererseits war die Therapiedauer bei den Mylepsin[®]-Patienten häufig kürzer als ein Jahr; mit unserem Ergebnis von 58 % anfallsfreien Patienten liegen wir auch etwas unter den von JANZ (38, 40) angegebenen Werten (64 %). Die von RETT (64, 66) erwähnte Gynäkotropie der Tegretal[®]-Wirkung können wir nicht nachweisen. Er führt diese Tatsache darauf zurück, daß Carbamoyl-dibenzo-azepin (Tegretal[®]) chemisch von den Stilbenen abgeleitet ist. Ebensowenig läßt sich in unserem Patientengut eine Altersgebundenheit der Wirkung bestätigen, wie sie von einigen Autoren für Mylepsin[®] (HANEKE (29)) und für Tegretal[®] (RETT (64, 66)) angegeben wird.

Bei keinem der drei Medikamente läßt sich eine Abhängigkeit des Therapieerfolgs von der Dosierung finden; das war auch nicht zu erwarten, da es sich bei unseren Dosisangaben um durchschnittliche Tagesdosierungen handelt - den gesamten Zeitraum der Therapiedauer betreffend. Unsere Dosierungen liegen alle in dem von verschiedenen Autoren angegebenen Normbereich (KETZ (44), TSCHIKALOFF (71), HOLM und Mitarb. (35), FICHSEL und HEYER (23), MATTHES (55), JANZ (38), DOOSE (14)).

a) Nebenwirkungen

Unter einer Mylepsin[®]-Medikation kam es nur in unge-

führt einem Fünftel der Fälle zu Nebenwirkungen, unter Comital[®] in einem Drittel und unter Tegretal[®] in zwei Fünftel der Fälle. Die Nebenwirkungen waren weder altersgebunden (HANEKE (29)) noch abhängig von der mittleren Tagesdosierung.

Bei 24 Patienten kam es durch Comital[®] zu einer Gingivahyperplasie, die bei einem Ersatz durch Mylepsin[®] im Gegensatz zu der Meinung von STAPLE (68) nie rückläufig war. Eine durch Mylepsin[®] hervorgerufene Gingivahyperplasie konnten wir nicht feststellen; auch ein zwischen dem 7. und 10. Behandlungstag auftretendes morbilliformes Exanthem (LIVINGSTON und PETERSEN (50), DOYLE und LIVINGSTON (19), WENZEL (74)) wurde von uns nicht beobachtet.

Ähnlich wie bei Comital[®] standen auch bei Tegretal[®] die allergischen Erscheinungen im Vordergrund: in jeweils 4 Fällen kam es zu einem allergischen Exanthem bzw. zu einer Eosinophilie. Dreimal mußte die Therapie wegen einer Leukopenie (unter $2000/\text{mm}^3$) abgesetzt werden.

b) Verträglichkeit

Obwohl die Therapie mit den Zweit- und Drittpräparaten nur bei durch Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit vorselektierten Gruppen eingesetzt wird und damit ein verzerrungsfreier Vergleich der Verträglichkeit nicht möglich ist, sei auch hier die Gegenüberstellung der 3 häufigsten Monotherapien erlaubt.

Nach unseren Ergebnissen ist das Mylepsin[®] das verträglichste der 3 untersuchten Antikonvulsiva. In nur

10 Fällen (11,8 %) mußte die Therapie abgebrochen werden (Comital [®] 25,1 %; Tegretal [®] 22,2 %).

4.3.3. Übrige Therapieformen

Außer den drei bisher diskutierten Medikamenten wurden von den Grand mal-wirksamen Antikonvulsiva folgende Mittel eingesetzt:

1. Maliasin [®]
2. Zentropil [®]
3. Apydan [®]
4. Ospolot [®]

Ospolot [®] wurde nur einmal allein verwendet (und hier nur über einen relativ kurzen Zeitraum). In drei Fällen wurde es mit Mylepsin [®] kombiniert, in einem Fall mit Comital [®]. DOOSE konnte bei Grand mal-Anfällen mit Ospolot [®] in 40 % der Fälle Anfallsfreiheit erreichen (DOOSE und Mitarb. 9, 10, 11)). Wegen der hohen Quote an Nebenwirkungen (DOOSE (15), BRAY und BOWER (3), WEIMANN (73), JANZ (39)) wird es in der Universitätskinderklinik Mainz nur selten eingesetzt: in unserem Krankengut traten jedoch merkwürdigerweise keine Nebenwirkungen auf, auch nicht unter der Ospolot [®] - Mylepsin [®] -Kombinationsbehandlung, bei welcher nach Untersuchungen von WUNDERLICH (77) verstärkt mit Unverträglichkeitserscheinungen gerechnet werden muß.

Aussagen über den Therapieeffekt dieser oben genannten Antikonvulsiva und auch der eingesetzten Medikamentenkombinationen sind aus folgenden Gründen kaum möglich:

1. Zu geringe Fallzahlen.

2. Wir bestimmten den Therapieerfolg in unserem Patien-

tengut dadurch, daß wir die Anfallshäufigkeit zu Beginn der Erkrankung mit der Anfallshäufigkeit am Ende der Beobachtung verglichen. Wenn nun mehrere Medikamente für jeweils einen längeren Zeitraum eingesetzt wurden, ist der Therapieerfolg nie mit Sicherheit einem bestimmten Medikament bzw. einer bestimmten Medikamentenkombination zuzuordnen. Korrekterweise müßte also für jeden Zeitraum, in dem eine andere Therapieform verwendet wurde, ein Therapieerfolg bestimmt werden.

3. Wir versuchten, durch unsere Untersuchungen eine Antwort zu finden auf die Frage: welches Medikament bzw. welche Medikamentenkombination wirkt bei der Grand mal-Epilepsie am besten? Es ist kaum möglich, aus unseren Ergebnissen eine korrekte Antwort auf diese Frage zu geben. Andererseits sind alle Arbeiten, die dieses Problem bewältigt zu haben glauben, sehr kritisch zu werten. Die antikonvulsive Therapie ist vielschichtig und differenziert; in praxi sehen die Verhältnisse oft ganz anders aus als in der Theorie. Nicht jedes Medikament wirkt bei verschiedenen Patienten gleich gut, in ähnlicher Weise ist die individuelle Verträglichkeit der Antiepileptika sehr unterschiedlich. Die daraus entstehenden Schwierigkeiten haben zur Folge, daß das Einstellen auf ein bestimmtes Medikament in vielen Fällen einem Probieren gleichkommt. Jeder Therapeut bzw. jede Klinik hat nun eigene Vorstellungen von der besten Therapieform. Diese vorgegebene Wertung der einzelnen Antikonvulsiva schafft für einen Wirkungsvergleich der angewendeten Therapiemöglichkeiten ungleiche

Voraussetzungen. Auf unser Beispiel übertragen hieße das: unabhängig von jedem Therapieschema müßte ein Patientenkollektiv mit Comital[®] behandelt werden, ein weiteres Kollektiv mit Mylepsin[®] usw.. Nur so wäre ein echter Wirkungsvergleich möglich.

Aus genannten Gründen haben wir auch darauf verzichtet, die Wirkung einer monomedikamentösen Therapie der Wirkung einer polymedikamentösen Therapie gegenüberzustellen. In praxi wird man natürlich zunächst versuchen, mit einem Medikament auszukommen. Erst bei einem Versagen der Therapie wird man noch andere Antikonvulsiva hinzugeben.

4.4. EEG-Befunde

In vielfacher Hinsicht ist uns das Elektrencephalogramm bei der Erforschung der epileptischen Erkrankungen behilflich; MATTHES (54) umreißt seine Bedeutung folgendermaßen:

1. Sicherung der Diagnose
2. Differentialdiagnostische Hilfe bei der Entscheidung: Gelegenheitskrämpfe oder Epilepsie
3. Lokalisation eines evtl. vorhandenen cerebralen Herdes
4. Grobe Anhaltspunkte über den Grad der Anfallsbereitschaft
5. Hinweise auf das zweckmäßigste Antiepileptikum.

Auch aus unseren Ergebnissen wird vor allem die diagnostische Bedeutung des EEG ersichtlich: das erste EEG zeigte bei 71,6 % der Kinder eine sichere Krampfaktivität, bei 17,3 % eine unsichere Krampfaktivität

(MATTHES 90 %) (MATTHES und WEBER (56)). Bei dem Rest der Kinder blieb das erste EEG stumm. Auf die Gefahr der Überbewertung des diagnostischen Wertes einzelner, insbesondere negativer Ableitungen (DOOSE und PETERSEN (12)) wies DOOSE hin: nach unseren Forschungen besteht diese Gefahr in besonderem Maße bei Neugeborenen und Säuglingen. Hier war sehr oft eine Krampfaktivität nicht nachweisbar. Im übrigen konnten wir eine Altersgebundenheit der pathologischen EEG-Merkmale nicht herausfinden; zu diesem Zweck wäre die differenziertere Auswertung einer größeren Anzahl von Elektrencephalogrammen notwendig gewesen.

Wenn man auch von einer EEG-Untersuchung keine Aussage über ätiologische Fragestellungen erwarten kann, so scheinen uns doch einige Zusammenhänge diesbezüglich erwähnenswert zu sein.

1. Wenn in frühen EEG-Untersuchungen Allgemeinveränderungen beschrieben und in späteren EEG-Kontrollen Herdbefunde gefunden werden, verstärkt sich der durch anamnestische Angaben evtl. schon geäußerte Verdacht einer cerebralen Schädigung.
2. Bei Kindern mit fraglichen Hirnmißbildungen oder Hirntumoren sollte die endgültige Diagnose nicht von einer Krampfbereitschaft im EEG abhängig gemacht werden; man hat in diesen Fällen vielmehr mit Herdbefunden und Allgemeinveränderungen zu rechnen.
3. Bei Kindern, die schwere Schädel-Hirn-Traumata erlitten hatten, sollte man schon recht früh mit einer antikonvulsiven Therapie beginnen, auch wenn in EEG-Untersuchungen zunächst noch keine Krampfbereitschaft nachweisbar ist: diese wird erfahrungs-

gemäß erst später deutlich.

4.5. Elektrencephalogramm und klinischer Therapieerfolg

Die Meinung von MATTHES, daß das EEG keine prognostischen Schlüsse auf den weiteren Verlauf der epileptischen Erkrankung zuließe (MATTHES und BAMBERGER (54)), können wir nach unseren Ergebnissen bestätigen: der klinische Therapieerfolg blieb unabhängig von den elektrencephalographischen Befunden.

Das Ziel jeder antiepileptischen Therapie besteht nicht nur darin, die Kranken von ihren Anfällen zu befreien, sondern auch eine Normalisierung des zuvor pathologischen EEG-Befundes herbeizuführen (LANDOLT (47)). Dieser Frage des Zusammenhangs des klinischen Therapieerfolges mit dem elektrencephalographischen Therapieerfolg gingen wir gezielt nach: nach unseren Ergebnissen besteht hier eine gewisse Diskrepanz. Der klinische Therapieerfolg zeigte keine Abhängigkeit von den Befunden des Abschluß-EEG. Ebenso wenig bestand ein Zusammenhang zwischen den durch die Therapie anfallsfrei gewordenen Patienten und einer Krampftätigkeit im EEG. Dieses Phänomen der "elektrencephalographischen Diskordanz" (LORGE (51)) wurde vielfach diskutiert (CHRISTIAN (6), FÜNFELD (26), SCHMIDT (67)): der klinische Effekt geht also keineswegs immer mit der zunehmenden Normalisierung des EEG konform. Vielleicht spielt in unserem Fall die Tatsache eine gewisse Rolle, daß der Zeitpunkt, für den der klinische Therapieerfolg bestimmt wurde, nicht immer mit dem Zeitpunkt der Ableitung des Abschluß-EEG übereinstimmt.

Es ist möglich, daß der Rückgang der bioelektrischen Störungen der klinischen Besserung vorausgeht (v. BRUNN und FAHRNI (5)) oder aber erst einige Jahre danach erfolgt. Einige Antikonvulsiva sollen in besonderem Maße von dieser elektrencephalographischen Diskordanz befallen sein (Mylepsin[®]: BRIGGS und TUCKER (4), HANEKE (29); Tegretal[®]: JAKOBS (36), HANEKE (30), LORGE (51), KRUEGER (46), PAKESCH (62), DREYER (20)). Um diesbezüglich genaue medikamentenspezifische Aussagen machen zu können, waren unsere EEG-Auswertungen nicht differenziert genug. Außerdem stand diese Fragestellung nur am Rande unserer Forschungen. Es bleibt festzuhalten, daß die prozentuale Verteilung der pathologischen EEG-Merkmale weder unter Comital[®]-, noch unter Mylepsin[®]-, noch unter Tegretal[®]-Behandlung im letzten EEG im Verhältnis zum ersten EEG signifikante Unterschiede zeigte. Bei keiner dieser drei Therapiemöglichkeiten kam es also zu entscheidender EEG-Besserung bzw. Verschlechterung.

Die unter einer Tegretal[®]-Therapie besonders häufig auftretende elektrencephalographische Diskordanz veranlaßte einige Autoren, einen anderen Wirkungsmechanismus anzunehmen als im Falle der klassischen Antikonvulsiva (HOLM und Mitarb. (35), LORGE (51)); der psychotrope Effekt (LUSTIG (52), LEDER (48), JAKOBS (36)) und die andersartige chemische Struktur unterstützen diese Vermutung.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Insgesamt 257 Kinder (144 = 56 % Knaben und 113 = 44 % Mädchen) mit der Diagnose Grand mal-Epilepsie, mit denen die Universitätskinderklinik Mainz in den Jahren 1965 - 1969 in Kontakt stand, wurden im Rahmen einer retrospektiven Studie im Hinblick auf Therapie und Therapieerfolg untersucht.

Die Beobachtungsdauer betrug im Mindestfalle 2 Tage, maximal fast 10 Jahre.

1. Die meisten Kinder kamen im 2. Lebensjahr in Beobachtung (48 Kinder = 18,7 %). Die Manifestationsmaxima des kindlichen Grand mal liegen im Kleinkindesalter und in der Präpubertät bzw. Pubertät.
2. Bei 57,6 % der Patienten ließ sich eine Ursache der Epilepsie ermitteln, bei 42,4 % nicht.
Bei 38 Kindern lag eine erbliche Disposition vor (15,0 %). Die wichtigsten organischen Ursachen der Grand mal-Epilepsie waren:
 - a) Cerebralschaden
(prae-, intra- und postnatal) 65 Kinder 25,3 %
 - b) Encephalitis, Meningitis 27 Kinder 10,5 %
 - c) postnatal erlittene Verletzungen oder Unfälle 15 Kinder 5,8 %
3. Insgesamt wurden 19 Antikonvulsiva verwendet; die am häufigsten eingesetzten Mittel waren:
 1. Comital [®] 203 Mal
 2. Mylepsin [®] 85 Mal
 3. Tegretal [®] 36 Mal
 4. Suxinutin [®] 27 Mal

Comital[®] galt zur Zeit der Untersuchung als Mittel der ersten Wahl; bei Therapieversagen oder bei Auftreten störender Nebenwirkungen wurde auf Mylepsin[®] oder Tegretal[®] umgesetzt oder aber man kombinierte die verschiedenen Antikonvulsiva.

Die am meisten angewandten Kombinationen waren:

1. Comital[®] + Mylepsin[®] 14 Mal
2. Comital[®] + Suxinutin[®] 11 Mal
3. Comital[®] + Tegretal[®] 8 Mal
4. Mylepsin[®] + Suxinutin[®] 8 Mal

6 verschiedene Dreifach-Kombinationen wurden eingesetzt.

4. Bei 185 Kindern konnte der Therapieerfolg (Abnahme der Anfallshäufigkeit am Ende der Beobachtung im Verhältnis zur Anfallshäufigkeit zu Beginn der Beobachtung) bestimmt werden: 63,3 % der Kinder blieben über einen Zeitraum von mehr als 1/2 Jahr anfallsfrei.

5. Unter Comital[®] allein blieben von 67 Kindern 45 anfallsfrei, unter Mylepsin[®] von 24 Kindern 14 und unter Tegretal[®] von 9 Kindern 6. Das entspricht einer Quote an anfallsfreien Kindern von 67 %, 58 % bzw. 6/9 (67 %).

Bei Comital[®] wurde eine mittlere Tagesdosierung von 0,11 Tabletten entsprechend 5,48 mg Diphenylhydantoin bzw. 10,97 mg Prominal[®] gegeben. Bei Mylepsin[®] wurde eine mittlere Tagesdosis von 28,35 mg bei Tegretal[®] von 20,82 mg gegeben.

6. Ein statistisch signifikanter Wirkungsunterschied zwischen diesen drei Antikonvulsiva ergab sich nicht ($\chi^2 = 1,47$; FG = 4; n.s.).

7. Störende Nebenwirkungen traten bei Comital[®] (33,5 %) und Tegretal[®] (38,9 %) wesentlich häufiger auf als

bei Mylepsin[®] (21,2 %). Mylepsin[®] war das bei weitem verträglichste Medikament.

8. Der Therapieerfolg war weder von der Ätiologie noch von der Anfallshäufigkeit bei Beginn der Erkrankung abhängig.
9. Bei 71,6 % der Kinder zeigte sich im ersten EEG eine sichere Krampfaktivität, bei 17,3 % eine nicht sichere Krampfaktivität.
Eine Altersgebundenheit der pathologischen EEG-Merkmale zeigte sich insofern, als bei Neugeborenen und Kleinstkindern eine Krampfstromtätigkeit nur selten nachweisbar war. Den diagnostischen Wert negativer Ableitungen sollte man daher nicht überbewerten.
10. Für prognostische Schlüsse im Hinblick auf den weiteren Verlauf der Erkrankung scheint uns das EEG ungeeignet: der Therapieerfolg war unabhängig von den elektrencephalographischen Befunden.
11. Die gerade unter Tegretal[®]-Medikation beschriebene elektrencephalographische Diskordanz können wir nicht bestätigen; unsere Ergebnisse sind diesbezüglich aber nur vorsichtig zu beurteilen, da die EEG-Auswertungen nicht differenziert genug waren.
12. Die Frage nach der bei der Grand mal-Epilepsie am besten wirkenden Therapieform läßt sich durch eine derartige retrospektive Studie nur schwerlich beantworten; die gebräuchliche Bewertung der einzelnen Antikonvulsiva als Mittel erster, zweiter und dritter Wahl schafft ungleiche Voraussetzungen für einen echten Wirkungsvergleich. Exakte therapeutische Aussagen ließen sich nur nach Durchführung einer kontrollierten prospektiven Studie machen, die aber erfahrungsgemäß in praxi oft auf Schwierigkeiten stößt.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. BAMBERGER, Ph., A. MATTHES
Anfälle im Kindesalter
Basel-New York 1959
2. BAMBERGER, Ph., A. MATTHES
Moderne Gesichtspunkte zur Therapie chronischer
Anfallsleiden
Mschr. Kinderheilk. 112 (1964), 127-129
3. BRAY, C.A.R., B.D. BOWER
Ospolot in epilepsy
Develop. Med. Child. Neurol. 5 (1963), 409-411
4. BRIGGS, J.N., J. TUCKER
Primidone (Mysoline) in the treatment of clinical
petit mal in children
Lancet 1954 I, 19-21
5. v. BRUNN, W.L., R. FAHRNI
Zur Bedeutung des Elektrencephalogramms bei der
Epilepsiebehandlung
Arch. Psychiat. Nervenkr. 183 (1949), 45-54
6. CHRISTIAN, W.
Therapie der Epilepsie beim Erwachsenen. Therapie-
kontrolle und -überwachung durch das EEG
Fortschr. Med. 88 (1970), 1351-1388
7. DOOSE, H.
Grundsätzliches zur Behandlung anfallskranker
Kinder
Med. Welt 31 (1961), 1555-1558

8. DOOSE, H.
Zerebrale Anfälle bei Kindern
Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt 15 (1962),
395-405
9. DOOSE, H., U.EHMSEN
Bericht über die Erfahrungen mit Ospolot bei
der Behandlung kindlicher Epilepsien an der Uni-
versitätskinderklinik Kiel
Symp.akt.therap.Probl. 4 (1963), 189-203
10. DOOSE, H., D.KLUGE, U.EHMSEN
Erfahrungen mit Ospolot bei der Behandlung kind-
licher Epilepsien
Med.Klinik 59 (1964), 271-274
11. DOOSE, H.
Ospolot bei der Behandlung der Epilepsie von
Säuglingen und Kindern. Eine therapeutische Un-
tersuchung mit Ospolot bei 133 epileptischen
Kindern
XI.Intern.Congr.Pediat., Tokio 1965
12. DOOSE, H., C.E.PETERSEN
Über den Aussagewert einzelner EEG-Ableitungen
im Kindesalter. Zur Methodik einer statisti-
schen Bearbeitung von EEG-Befunden.
Nervenarzt 37 (1966), 513-515
13. DOOSE, H., C.E.PETERSEN, E.VÖLZKE, E.HERZBERGER
Fieberkrämpfe und Epilepsie. I. Ätiologie,
klinisches Bild und Verlauf der sogenannten
Infekt- oder Fieberkrämpfe
Arch.Psychiat.Nervenkr. 208 (1966), 400-412

14. DOOSE, H.
Zerebrale Anfälle im Kindesalter
Broschüre des Desitin-Werks Carl Klinke, Kiel 1967
15. DOOSE, H.
Therapie zerebraler Anfälle im Kindesalter
Ärztl.Prax. 19 (1967), 3003-3007
16. DOOSE, H.
Verlaufsformen der kindlichen Epilepsie
Fortschr.Neurol.Psychiat. 35 (1967), 148-159
17. DOOSE, H., H.GEKRKEN, C.E.PETERSEN, E.VÖLZKE
Elektrencephalographische Untersuchungen zur
Genetik der Krampfbereitschaft zentrencephalen
Typs
Med.Welt 18 (1967), 417-421
18. DOOSE, H., E.VÖLZKE
Benzodiazepine in der Behandlung der kindlichen
Epilepsie
Tag.Nordwestdttsch.Ges.Kinderheilk., Hamburg 1970
19. DOYLE, P.J., S.LIVINGSTON
The use of mysoline in the treatment of epilepsy
J.Pediat. 43 (1953), 413-416
20. DREYER, R.
Erfahrungen mit Tegretal
Nervenarzt 36 (1965), 442-445
21. DUMERMUTH, G.
Elektrencephalographie im Kindesalter
Stuttgart 1965

22. ERDMANN, G.
Das krampfende Kind
Ther.d.Gegenw. 4 (1964), 463-470
23. FICHSEL, H., R.HEYER
Carbamazepin in der Behandlung kindlicher
Epilepsien
Dtsch.med.Wschr. 95 (1970), 2367-2374
24. FOERSTER, O.
Die Pathogenese der epileptischen Krampfanfälle
Dtsch.Zschr.Nervenheilk. 94 (1962), 15-53
25. FRIEDMANN, M.
Über die nicht epileptischen Absencen oder kurzen
narkoleptischen Anfälle
Dtsch.Zschr.Nervenheilk. 30 (1906), 462-492
26. FÜNFELD, E.W.
Elektrencephalographische Verlaufsuntersuchungen
bei antiepileptischer Medikation
Dtsch.med.J. 8 (1957), 256-258
27. GÄNSHIRT, H.
Das Elektrencephalogramm in Diagnose und Be-
handlung der Epilepsie
Nervenarzt 32 (1961), 262-265
28. GIBBS, F.A., F.W.STAMPS
Epilepsie-Handbuch
Oxford 1958
29. HANEKE, K.
Erfahrungen mit Mylepsinum bei der Behandlung

cerebraler Anfälle im Kindesalter
Mschr.Kinderheilk. 113 (1965), 652-654

30. HANEKE, K.

Tegretal [®] bei kindlichen Anfallsleiden
Med.Klinik 20 (1966), 804-807

31. v.HARNACK, G., H.VENZKE

persönliche Mitteilung an Prof. Neidhardt, 1969

32. HAUPTMANN, A.

Luminal bei Epilepsie
Münch.med.Wschr. 59 (1912), 1907-1909

33. v.HEDENSTRÖM, I., G.SCHORSCH

Atypische Hirnstrombilder bei epileptischen
Anfällen
Arch.Psychiat.Nervenkr. 196 (1958), 627-646

34. HERPIN, Th.

Des Accès incomplets d'épilepsie
Bailliére, Paris 1867

35. HOLM, E., R.KELLETER, H.HEINEMANN, K.-F.HAMANN

Elektrophysiologische Analyse der Wirkungen von
Carbamazepin auf das Gehirn der Katze
Pharmakopsych.Neuro-Psychopharmakol. 3 (1970),
187-200

36. JAKOBS

Über das Antiepileptikum Tegretal aus pädopsy-
chiatrisch-neurologischer Sicht
Med.Klinik 59 (1964), 1070-1071

37. JANZ, D.

Die medikamentöse Behandlung der epileptischen
Anfallserkrankungen

Therapiewoche 10 (1960), 337-345

38. JANZ, D.

Gezielte Therapie der Epilepsien

Med.Welt 1 (1962), 629-635

39. JANZ, D.

Die Betreuung von Anfallskranken in der Praxis
mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters

Therapiewoche 27 (1969), 1223-1227

40. JANZ, D.

Die Epilepsien. Spezielle Pathologie und Therapie
Stuttgart 1969

41. JANZEN, R.

Klinik und Pathogenese des cerebralen Anfallsge-
schehens

Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 56 (1950), 4-24

42. JUNG, R.

Elektrencephalographische Befunde bei der Epi-
lepsie und ihren Grenzgebieten

Arch.Psychiat.Nervenkr. 109 (1939), 335-338

43. KETZ, E., A.BOROFFKA

Über Behandlungsergebnisse bei der symptomatischen
Epilepsie mit dem Kombinationspräparat "Apydan"

Ärztl.Wschr. 11 (1956), 457-460

44. KETZ, E.
Tegretol - ein neues Antiepileptikum
Praxis 53 (1964), 264-269
45. KOCH, G.
Zur Erbllichkeit der Epilepsien
Med.Welt 25 (1965), 1389-1396
46. KRUEGER, H.-J.
Klinischer Beitrag zur Therapie der Epilepsie
mit einem Azepinderivat
Med.Welt 15 (1964), 1407-1413
47. LANDOLT, H.
Die Bedeutung der Elektrencephalographie für die
Behandlung der Epilepsie
Nervenarzt 28 (1957), 170-176
48. LEDER, A.
Tegretol. Zum Problem der psychotropen Wirkung
Bulletin Nr. 1 des Psycholog. Instituts der
Universität Zürich 1968, S.42
49. LENNOX, W.Cr.
The petit mal epilepsies. Their treatment with
tridione
J.Amer.med.Ass. 129 (1945), 1069-1074
50. LIVINGSTON, S., D.PETERSEN
Primidone (Mysoline) in the treatment of epilepsy
New Engl.J.Med. 254 (1956), 327-329

51. LORGE, M.

Klinische Erfahrungen mit einem neuen Antiepileptikum, Tegretol (G 32 883), mit besonderer Wirkung auf die epileptische Wesensveränderung
Schweiz.med.Wschr. 93 (1963), 1042-1047

52. LUSTIG, B.

Über Behandlungsergebnisse mit dem neuen Antiepileptikum G 32 883
Med.Welt 15 (1964), 203-204

53. MATTHES, A.

Moderne Therapie der zerebralen Anfallskrankheiten
Ärztl.Fortbild. 12 (1961), 721-724

54. MATTHES, A., Ph.BAMBERGER

Epilepsie bei Kindern. Behandlungshinweise für den Hausarzt
Hrsg.von der Liga gegen Epilepsie
Heidelberg 1966, 2.Aufl.

55. MATTHES, A.

Behandlung kindlicher Epilepsien
Dtsch.med.Wschr. 92 (1967), 1079-1081

56. MATTHES, A., H.WEBER

Klinische und elektrencephalographische Familienuntersuchungen bei Pyknolepsien
Dtsch.med.Wschr. 93 (1968), 429-435

57. MATTHES, A.

Epilepsie im Kindesalter
Zschr.Allg.Med. 46 (1970), 451-456

58. MERRITT, H.H., T.J.PUTNAM
A new series of antikonvulsant drugs tested
by experiments on animals
Arch.Neurol.Psych. 39 (1938), 1003-1015
59. METRAKOS, J.D., K.METRAKOS
Genetics of convulsiv disorders. I. Introduction,
problem, methods and base lines
Neurology 10 (1960), 228-240
60. METRAKOS, J.D., K.METRAKOS
Genetics of convulsiv disorders. II. Genetic
and elektrencephalographic studies in centren-
cephalic epilepsy
Neurology 11 (1961), 464-483
61. NISSEN, G.
Klinik und Therapie der Epilepsie im Kindesalter
Mschr.Kinderheilk. 118 (1970), 624-629
62. PAKESCH, E.
Untersuchungen über ein neuartiges Antiepilep-
tikum
Wien.med.Wschr. 113 (1963), 794-796
63. PFANZAGL, J.
Allgemeine Methodenlehre der Statistik
Berlin 1966
64. RETT, A.
Zur Beurteilung der Wirkung von Antikonvulsiva
im Kindesalter - ein klinisches und entwick-
lungsphysiologisches Problem
N.österr.Zschr.Kinderheilk. 7 (1963), 178-191

65. RETT, A., E.FRÜHMANN, G.HAUB
Zur Behandlung der zentrencephalen Epilepsie
des Kindesalters
Wien.med.Wschr. 118 (1968), 419-425
66. RETT, A.
Die Therapie der kindlichen Epilepsien
Therapiewoche 17 (1967), 165-170
67. SCHMIDT, G.
Zur Therapie zerebraler Anfallsleiden im
Kindesalter
Dtsch.Gesundheitswesen 21 (1966), 1067-1076
68. STAPLE, P.H.
Regression of gingival hyperplasia following
substitution of "mysoline" for phenytoin sodium -
a case report
Brit.Dent.J. 99 (1955), 432-433
69. STEINBRECHER, W.
Zerebrale Anfallsleiden
Med.Welt 1 (1968), 76-83
70. STEPHAN, U.
Das zerebrale Anfallsleiden beim Kind
Mkurse ärztl.Fortbild. 19 (1969), 304-306
71. TSCHIKALOFF, M.
Neue Wege der Anfallsbehandlung bei Epilepsie
Münch.med.Wschr. 107 (1965), 2249-2252

72. VASCONCELOS, D.
Die Behandlung der Epilepsie mit Tegretal
Nervenarzt 38 (1967), 506-509
73. WEIMANN, H.-M.
Antiepileptika-Übersicht
Fortschr.Med. 87 (1969), 919-925
74. WENZEL, E.
Medikamentöse Epilepsiebehandlung und Myklophen
(bisher Mysoline)
Zschr.ges.inn.Med. 11 (1956), 784-792
75. WIEDEMANN, H.-R.
Die Krankheiten des Nervensystems
in: G.JOPPICH, Lehrbuch der Kinderheilkunde
Stuttgart 1966, 504-622
76. WUNDERLICH, Chr.
Die chronischen Krampfanfälle im Kindesalter
Med.Welt 25 (1962), 1397-1401
77. WUNDERLICH, Chr.
Möglichkeiten der Kombinationsbehandlung mit
Antikonvulsiva bei chronischen Krampfanfällen
Med.Klinik 59 (1964), 705-707
78. ZENKER, C., C.GROH, G.ROTH
Probleme und Erfahrungen beim Absetzen anti-
konvulsiver Therapie
N.österr.Zschr.Kinderheilk. 2 (1957), 152-163

LEBENS LAUF

Am 29.10.1943 wurde ich in Rockenhausen als einziges Kind des praktischen Arztes Dr. Karl Schreiner und seiner Ehefrau Else, geb. Eymann, geboren.

Meine Jugendzeit verbrachte ich in Winnweiler, besuchte von 1950 - 1954 die dortige Volksschule, wechselte dann in das Staatl. Altsprachliche Gymnasium in Kaiserslautern über. Im Juni 1957 starb mein Vater. Im März 1963 legte ich die Reifeprüfung ab.

Vom Sommersemester 1963 bis zum Wintersemester 1968/69 studierte ich an der Universität Mainz Medizin. Vor dem Prüfungsausschuß in Mainz bestand ich im April 1964 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Oktober 1965 die ärztliche Vorprüfung und im Dezember 1968 das medizinische Staatsexamen. Zwischenzeitlich war im Oktober 1967 meine Mutter verstorben.

Die Medizinalassistentenzeit verbrachte ich zunächst in der Universitätsklinik Mainz; vom 1.6.1969 bis Ende September arbeitete ich in der Kinderklinik, anschließend in der 1. Med. Klinik. Auf der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Rockenhausen schloß ich im September 1970 die Medizinalassistentenzeit ab. Im August 1970 erhielt ich die Approbation.

Vom 1.1.1971 bis Ende Juni 1972 leistete ich meinen Grundwehrdienst bei der Bundeswehr ab; nach dem 4-wöchigen Einweisungslehrgang in München war ich für die restlichen 17 Monate als Musterungsarzt beim Kreiswehrrersatzamt in Saarlouis eingesetzt.

Seit 15.9.1972 arbeite ich als Assistenzarzt in den Städt. Krankenanstalten in Kaiserslautern in der Med. Klinik bei Prof. Hartert; im ersten Jahr der Facharztausbildung war ich als Stationsarzt einer allgemeinen Frauenstation, anschließend als Leiter der Med. Ambulanz tätig.

Am 1. August 1974 wechselte ich nach Trier in die orthopädische Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder über. Nach Abschluß der Fachausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin beabsichtige ich nach Kaiserslautern zurückzukehren, um in der Med. Klinik die Fachausbildung zum Internisten abzuschließen.

Ich wohne in Winnweiler in meinem Elternhaus und bin nicht verheiratet. Ich möchte mich als Facharzt niederlassen.

